Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. U. Feine
des Medizinischen Strahleninstituts
der Universität Tübingen

BEHANDLUNGSERGEBNISSE DER SCHILDDRÜSEN-KARZINOM-FÄLLE AM STRAHLENINSTITUT IN TÜBINGEN VON 1951 BIS 1982

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

HANS RUHLAND
aus Stuttgart

1984

UNIV.
LEIDEN
NED.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546514_0054

Aus der Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. U. Feine
des Medizinischen Strahleninstituts
der Universität Tübingen

BEHANDLUNGSERGEBNISSE DER SCHILDDRÜSEN-KARZINOM-FÄLLE AM STRAHLENINSTITUT IN TÜBINGEN VON 1951 BIS 1982

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

HANS RUHLAND
aus Stuttgart

1984

Dekan: Professor Dr. H. D. Waller

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Feine

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. W. Heitland

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	Einführung	1
	1. Diagnostik	2
	a.) klinische Untersuchung	2
	b.) szintigrafische Untersuchung	3
	c.) röntgenologische Untersuchung	3
	2. Pathologie	4
	a.) gutartige epitheliale Tumore	4
	b.) bösartige epitheliale Tumore	5
	b_1.) Papilläres Karzinom	6
	b_2.) Follikuläres Karzinom	6
	b_3.) Anaplastisches Karzinom	7
	b_4.) Medulläres Karzinom	7
	c.) Bösartige nichtepitheliale Tumore	8
	c_1.) Sarkom	8
	d.) Metastasen	8
	3. TNM-Stadium	8
	4. Therapie	9
II.	Eigenes Krankengut	12
	a.) Operationsdaten	12
	b.) Histologie	12
	c.) TNM-Stadium	13
	d.) Verlauf	14
	e.) Substitution	14
III.	Ergebnisse	15
	1.) Alter & Geschlechtsverteilung	15
	2.) Operation	16
	3.) Histologie	19
	a.) Papilläre Tumore	19
	b.) Follikuläre Tumore	24
	c.) Nicht differenzierte Tumore	26

Seite

c_1.) Hürthle-Onkozytom 28
c_2.) Anaplastischer Tumor 28
c_3.) Sarkom 29
c_4.) Medullärer Tumor 29
c_5.) Metastasen 29
4.) TNM-Stadium 31
5.) Verlauf 35
Strahlentherapie 39
a.) Bis zum 1.1.1970 erstoperierte Patienten 40
a_1.) lebende Patienten 42
a_2.) verstorbene Patienten 44
b.) Nach dem 1.1.1970 erstoperierte Patienten 45
b_1.) verstorbene Patienten 53
b_2.) lebende Patienten 54
IV. Diskussion 55
V. Zusammenfassung 63

Literaturverzeichnis 67

I. Einführung

Die häufigsten endokrinologischen Erkrankungen mit 5 - 2o % können der Schilddrüse zugeordnet werden. Bei etwa 3/4 dieser Patienten bestehen Veränderungen in Form, Größe oder Struktur des Schilddrüsenorganes, während bei den anderen 1/4 Funktionsstörungen dominant sind. Neben Atrophien, Entzündungen und Hyperplasien sind die Schilddrüsentumore von Bedeutung. Im Vergleich mit anderen Karzinomen, beispielsweise der Bronchen, der Mamma oder des Magens, kommen die Schilddrüsenkrebse mit 1o - 3o Erkrankungen pro einer Million der Bevölkerung in einem Jahr selten vor. In der Karzinomstatistik machen die Struma maligna weniger als 1 % aller Tumore aus. In Kropf-Endemiegebieten liegt nach einer Literaturübersicht von Silverberg und Vidone (1966) das Vorkommen etwas höher; die Strumaformen sind nuacierter (91). Sektionsuntersuchungen zeigten, daß cirka die Hälfte der Schilddrüsentumore nicht diagnostiziert wurden.

Die Glandula thyroidea liegt mit ihren beiden Lappen, die durch einen Isthmus verbunden sind, unterhalb des Ringknorpels. Die Schilddrüse ist von einer Kapsel begrenzt. Die im Innern vorhandenen Follikel sind mit Epithel ausgekleidet und homogen mit Kolloid gefüllt. Durch die Stimulierung von TRH bzw. TSH werden die Hormone Thyroxin und Tri-Jod-Thyronin in diesen Schilddrüsenfollikeln gebildet und in das Serum bzw. Gewebe abgegeben. Über die Nahrung wird das zur Hormonproduktion wichtige Jodid zugeführt. Im dazwischenliegenden Bindegewebe liegen die parafollikulären Zellen (C-Zellen). Sie produzieren Kalzitonin.

Die Entstehungsfaktoren für die Struma maligna sind weitgehenst unbekannt. Eine familiäre Manifestation kann nur beim medullären Karzinom nachgewiesen werden. In einzelnen Fällen liegt ein direkter Zusammenhang zwischen Röntgenbestrahlungen von Lymphknoten im Kindesalter und dem späteren Tumor vor. Häufige Radiojodtests in der Jugend, sowie Radiojodtherapie von Hyperthyreose können ebenso zu einem Geschwulst führen. Verschiedene Autoren beschreiben einen Zusammenhang zwischen Zündungen von Atombomben - Hiroshima, Südsee - und dem Auftreten pathologischer Veränderungen der Schilddrüse.

1. Diagnostik

Eine Frühdiagnose der Struma maligna ist äußerst schwierig, da das Kardinalsymptom, das rasche Knotenwachstum meist fehlt. Einen Anhaltspunkt bieten hier evtl. vorhandene Metastasen. Bei Verdacht auf einen Tumor können neben den obligaten klinischen, szintigraphischen und röntgenologischen Untersuchungen die Feinnadelpunktion, die Echographie und die Angiographie diagnostische Hinweise geben.
Die Diagnose Struma maligna wird auch häufig zufällig bei einer Strumektomie aus funktioneller oder kosmetischer Indikation gestellt.(62,1):
a.) Klinische Untersuchung
Insgesamt sind diese Untersuchungen zur Spätdiagnostik zu rechnen. Die derbe, höckrige und unverschiebliche Struma mit darüberliegender fixierter Haut ist das dominanteste Zeichen. Die charakteristische Konsistenz ist allerdings wenig zuverlässig, da follikuläre Karzinome als relativ weiche Knoten imponieren können. Das gleiche gilt für papilläre Tumore mit Zystenbildung.

Die Wahrscheinlichkeit, daß in uninodulären Gebilden Karzinome vorkommen ist größer als in multinodulären. Blande Strumen mit degenerativ knotige Bezirke sind vorwiegend vielknotig.

Weitere Spätsymptome der Struma maligna sind zervikale und / oder supraklavikuläre Lymphknotenbefall, Beteiligung der N. recurrenz (Heiserkeit), N. hypoglossus und N. sympatikus, der Horner'sche Symptomenkomplex, HNO-Beschwerden, Stridor und Schluckbeschwerden (7).

b.) Szintigraphische Untersuchung

Das Szintigramm kann im Rahmen der Diagnostik zur Sicherung oder zum Ausschluß eines malignen Geschwulstes, oder aber zur Frage des therapeutischen Vorgehens bzw. der Verlaufskontrolle hergestellt werden:

Unabhängig von den klinischen Kriterien wurde bei jedem Strumaverdacht ein Szintigramm erstellt. In der Regel mit 99 m Tc-Pertechnat. Bei unklarem Befund, insbesondere bei fraglich kalten bzw. heißen Knoten kann ein zusätzliches Szintigramm mit ^{131}J Aufschluß geben. Die Malignität bei diesen Knoten ist jedoch selten (1). Dagegen ist der kalte Knoten bis zu seinem Gegenbeweis immer tumorverdächtig. Die Literaturangaben schwanken hier zwischen 3 und 3o % (1,31,111). Neben dem Jodumsatz kann eine Verdrängung oder Infiltration der übrigen Schilddrüse hinweisend sein. Da das vorhandene gesunde Schilddrüsengewebe den größten Teil des Radiojods speichert, gelingt der Nachweis von Metastasen vorwiegend postoperativ (3o).

Die Szintigraphie kann darüberhinaus für eine gezielte Punktion im Rahmen der Zytodiagnostik Anwendung finden.

c.) Röntgenologische Untersuchung

Bei Malignomverdacht sind obligat Aufnahmen von Trachea

und Thorax. Bei Verdacht auf Metastasen müssen darüberhinaus mindestens die Wirbelsäule und das Becken geröngt werden (1,11,81,87).

2. Pathologie

Schilddrüsengeschwulste können recht vielgestaltig sein, sowohl was ihr makroskopiesches als auch ihr histologisches Bild anbelangt. Die heute übliche Klassifikation ist in dem von Hedinger und Sobin 1974 herausgegebenen WHO-Band Nr. 11 der Reihe "International Histological Classification of Tumors" niedergelegt (44,72). Sie ist im Vergleich zu der 1926 veröffentlichen Einteilung von Wegelin relativ einfach. Im Einzelfall können jedoch heute Schwierigkeiten entstehen, Misch- und Sonderformen festgelegten Entitäten zuzuordnen. Wichtig ist darüberhinaus, in Bezug auf den Malignitätsgrad zu differenzieren.
Grundsätzlich kann man zwischen epithelialen und nichtepithelialen Geschwulsten unterscheiden. Die epithelialen unterteilt man weiter in benigne und maligne Tumore (36,95,98,?,89,25,3,14,10).

a.) Gutartige epitheliale Tumore

Unter dem Sammelbegriff des follikulären Adenoms versteht man die trabekulären, follikulären und tubulären Geschwulste. Papilläre Adenome kommen praktisch nicht vor. Alle Schilddrüsengeschwulste mit eindeutigen schlankgliedrigen Papillen sind als papilläre Karzinome aufzufassen. Adenome sind somit benigne Blastome des Parenchyms, die makroskopisch und mikroskopisch scharf begrenzt und abgekapselt sind. Schwierigkeiten kann die Abgrenzung der Adenome von gewöhnlichen Strumaknoten oder von hochdifferenzierten Karzinomen machen.

Daneben müssen noch Mischformen beachtet werden.

An zytologischen Sonderformen sind zu nennen das großzellig-eosinophile und das hellzellige Adenom. Großzellig-eosinophile Adenome, d.h. Adenome die sich aus den sogenannten Askanazy-Zellen, Hürthle-Zellen oder Onkozyten aufbauen, verdienen histologisch besondere Beachtung, da sie nicht selten ungewöhnlich proliferativ sind und damit die Gefahr einer malignen Entartung in sich tragen. Es soll sich hierbei um altersbedingte degenerative und / oder durch Jodidzufuhr induzierte Thyreozyten-Veränderungen handeln. So haben sie seit der Einführung der Jodprophylaxe in der Schweiz zugenommen (13).

Zytologisch sind Onkozytome oder oxyphile follikuläre Tumore zwar leicht zu erkennen, aber eine zuverlässige Dignitätsbeurteilung dieser Tumoren ist nicht möglich. Kernveränderungen in Onkozytomen bilden kein verläßliches Kriterium für die Unterscheidung zwischen gut- und bösartigen Veränderungen. Darüberhinaus sind sie nicht leicht von einer fokalen onkozytären Umwandlung in noduläre Strumen abzugrenzen. Aufgrund dieser diagnostischen Unsicherheiten wird bei einem Onkozytom eine operative Klärung nahegelegt. Solche Adenome müssen daher sorgfältig nach Kapseldurchbrüchen und Gefäßüberwachsungen abgesucht werden.

Bei dem hellzelligen Adenom ist immer an eine Metastase eines entsprechenden Nierenkarzinoms in die Schilddrüse zu denken.

b.) Bösartige epitheliale Tumore

Die Histologie ist hier sehr variabel. Sie kann von differenzierten drüsenähnlichen Formen bis zur voll-

ständigen entdifferenzierten sarkomatösen Form reichen.

Die Karzinome der Schilddrüse lassen sich grob in vier Gruppen einteilen, den papillären, follikulären, anaplastischen und medullären Tumoren.

b_1.) Papilläres Karzinom

Das papilläre Karzinom kommt am häufigsten in Nicht-Endemiegebieten vor. Es findet sich vergleichsweise oft bei jüngeren Menschen. In der Regel entsteht dieser Tumor aus normalem Schilddrüsengewebe. Histologisch erkennt man Papillen, die von einem Zylinderepithel bedeckt sind. Häufig schließt dies die typischen sogenannten Milchglaskerne ein. Es handelt sich um helle, bläschenförmige Kerne, die sich dachziegelartig anordnen. Daneben sind Kalk(Psammon-)-körperchen charakteristisch. Die Größe der papillären Geschwulste variiert stark. Sehr kleine Tumore werden auch occultes sklerosierendes Karzinom genannt. Sie treten überwiegend erst durch ihre Metastasen in Erscheinung, da sie im Szintigramm nicht oder kaum nachgewiesen werden können. Meist erkennt man aber einen kalten Knoten. Darüberhinaus kommen manchmal auch multiple oft bilaterale Herde vor.

Nach der WHO-Klassifikation werden alle histologischen Formen, bei denen papilläre Strukturen nachweisbar sind den papillären Karzinomen zugerechnet. Dies führte in jüngster Zeit dazu, daß die Nomenklatur erweitert wurde. So findet man Angaben wie papillär-follikulär oder papillär gemischt.

Papilläre Tumore metastasieren im Gegensatz zu den follikulären zuerst auf dem Lymphwege (19,24,30).

b_2.) Follikuläres Karzinom

Follikuläre Tumore sind durch das Auftreten von Follikeln bestimmt. Je höher differenziert das Geschwulst ist, um so ausgeprägter ist in der Regel die follikuläre Struktur (?). Bei ganz hochdifferenzierten Geschwulsten ist das Tumorgewebe nicht als solches

identifizierbar. Erst Metastasen oder eindeutige Zeichen der Invasion decken den Charakter solcher Veränderungen auf. Weniger differenzierte Karzinome können solide oder trabekuläre Strukturen aufweisen. Recht Typisch ist in diesem Zusammenhang das follikulär und Trabekulär gebaute Karzinom, das früher als wuchernde Struma Langhans bezeichnet wurde. Dieser Begriff ist auf die Unterteilung der Tumore entsprechend der Malignität auf Wegelin (111) zurückzuführen. In diese Kategorie fällt auch das bereits erwähnte Onkozytom.

b_3.) Anaplastisches Karzinom

Sie sind äußerst bösartige Geschwulste.
Diese entdifferenzierten Tumore werden unterteilt in spindelzellige, riesenzellige und kleinzellige Formen. Sie wachsen sehr rasch. Eine Metastasierung erfolgt lymphogen und hämatogen.
Die spindelzelligen Karzinome wurden früher als spindelzellige Sarkome ohne Zwischensubstanz bezeichnet. Heute werden sie den undifferenzierten Tumoren zugerechnet.
Die Meinungen über die Gruppe der kleinzelligen anaplastischen Tumore gehen noch etwas auseinander (30,43).

b_4.) Medulläres Karzinom

Das Bild dieser Tumore kann bereits makroskopisch durch Verkalkungen auffallen. Diese Sonderform besteht aus Zellbalken mit hellem Zytoplasma. Im Stroma findet man Amyloidablagerungen. Sie wird hin und wieder bilateral beobachtet. Das medulläre Geschwulst wird von den C-Zellen abgeleitet und kann eine endokrine Aktivität aufweisen (61). Je nach Zellform können verschiedene Arten unterschieden werden, wie spindelzellige, karzinoidartige oder anaplastische. Früher wurden sie den anaplastischen Karzinomen zugeordnet. Gefäßeinbrüche sind selten. Vorallem bei den bi-

lateralen Veränderungen ist an das Sipple-Syndrom zu denken (43,80,30).

c.) Bösartige nichtepitheliale Tumore

Diese malignen Tumore spielen häufigkeitsmäßig eine ganz untergeordnete Rolle.

c_1.) Sarkome

Sarkome sind mesenchymale Geschwulste, die vom Schilddrüsenstroma ausgehen. Es handelt sich um einen bösartigen Tumor, der Metastasen setzt. Durch den bereits erwähnten Zusammenhang mit dem anaplastischen Karzinom entstanden in der Vergangenheit Mißverständnisse. Nach der Klassifizierung von Hedinger und Sobin werden die Fibrosarkome, die Osteo-, Chondro- und Myxochondrome ebenso wie das Hämangioendotheliom unter unter diesem Sammelbegriff verstanden (44).

d.) Metastasen

Sie treten klinisch wenig in Erscheinung, werden aber bei Sektionen immer wieder gefunden. Am häufigsten kommen Metastasen in die Schilddrüse aus den Bronchen, der Mamma, Nieren oder Knochen vor. Die Histologie und der Verlauf der Erkrankung wird vom Muttergeschwulst geprägt.

3. TNM-Stadium

Das TNM-System in seiner jetzigen Form geht auf die Bemühungen der UICC (Union Internationale contre le Cancer) zurück. Die Prinzipien dieser Einteilung beruhen auf den nosologischen Hauptkriterien einer Krebskrankheit: Primärtumor (T), regionäre Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M). Es fußt auf dem empirischen Tatbestand, daß die Ausbreitung der Krebskrankheit generell erfaßt werden kann. Dieses Normschema dient der Prognose, der Therapie, aber auch statistischen Erwägungen und stellt eine gemeinsame Basis für kollektive Vergleiche von Kliniken dar.

Für die Struma maligna geht die Einführung der TNM-Stadieneinteilung auf Denoix zurück (24, 25, 42, 44, 60). Die lokale Ausdehnung des Schilddrüsentumors wird danach wie folgt quantitativ erfaßt:

T_0 : Primärtumor nicht tastbar bzw. erkennbar
T_1 : Einzelner kleiner Tumor
T_2 : Multiple kleine Tumore oder ein größerer Tumor; geringe Deformierungserscheinungen
T_3 : Tumorzellen erreichen die Schilddrüsenkapsel
T_4 : Tumor greift auf Nachbarregionen über

Für die Katgorie der regionalen Lymphknoten gilt:

N_0 : keine palpablen Lymphknoten (LK)
N_1 : bewegliche homolaterale Lymphknoten
  N_{1a} : vermutlich tumorfrei
  N_{1b} : vermutlich von Tumor befallen
N_2 : bewegliche, kontralaterale oder bilaterale LK
  N_{2a} : vermutlich tumorfrei
  N_{2b} : vermutlich von Tumor befallen
N_3 : Fixierte, mit der Umgebung verbackene LK

Bei den Fernmetastasen wird unterschieden zwischen vorhanden (M_1) und nicht vorhanden (M_0).
Das TNM-System kann mit der klinischen Stadieneinteilung nach Jacobsson in Korrelation gebracht werden (9, 14, 90).

4. Therapie

Die chirurgische Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms steht in aller Regel an erster Stelle des therapeutischen Vorgehens. Der Behandlungsplan umfaßt weiter die Mitarbeit der Nuklearmediziner, Strahlentherapeuten und Endokrinologen (30, 33, 76, 1, 8, 9). Neben allgemeinen Überlegungen, wie der Allgemienzustand und das Alter des Patienten sind das TNM-Stadium, die Lokalisation und die Histologie für die Therapie ausschlaggebend. Die Operationsindikation ist häufig nicht eindeutig gegeben. Als Einzelbeispiel sie hier die Problematik des kalten Knotens vorallem in Kropfendemiegebieten angeführt. (35, 77, 4).

Die Probeexzision, die Schnellschnittuntersuchung bzw. die postoperative histologische Untersuchung geben Aufschluß über die Art der Erkrankung. Die Entfernung der Glandula thyroidea erfolgt subtotal oder total. Die Hemithyreoidektomie wird heute vorwiegend bei intrathyreoidalen papillären oder bei sehr kleinen hochdifferenzierten follikulären Tumoren bei jüngeren Patienten durchgeführt. Die Therapie der Wahl ist jedoch eine möglichst radikale Thyreoidektomie mit Entfernung der sichtbar befallenen Lymphknoten (sog. berry-picking-Methode). Im Einzelfall ist eine ... Neck dissektion unumgänglich (1, 4, 8, 11, 18, 35, 85, 90). Zweitoperationen, wie sie nach endgültiger Diagnose nötig werden können, sind nicht nur menschlich und technisch schwieriger, sondern auch mit mehr Komplikationen (z.B. Rekurrenzparese) verbunden (6, 80).

Für die postoperative strahlentherapeutische Behandlung sind neben den bereits erwähnten Faktoren, die Größe der evtl. vorhandenen restlichen Schilddrüse, sowie das Vorhandensein von speichernden oder nicht speichernden Lymph- bzw. Fernmetastasen zu beachten. Die erste szintigraphische Kontrolle zeigt, inwieweit die Schilddrüse exstirpiert wurde. Sie wird bei abgeschlossener Wundheilung nach 4 - 6 Wochen durchgeführt. Bie den differenzierten Tumoren werden die Schilddrüsenreste durch eine Radiojodbehandlung eliminiert. In der Regel genügen 3o - 8o mCi ^{131} J um die Speicherrate unter 2 % (24 h-Wert) zu bringen. Mit der Therapiedosis werden durch die Ganzkörperszintigraphie eventuell speichernde Metastasen festgestellt. Zweidrittel aller Metastasen speichern zu diesem Zeitpunkt oder können zum speichern angeregt werden. Diese Fälle bedarfen einer längeren Behandlung bei einer entsprechend höheren Strahlendosis. Nicht speichernde Metastasen wer-

den palliativ oder kurativ extern bestrahlt.
Die Substitution wird nach der ersten Behandlung eingeleitet. Da der Thyroxinspiegel im Blut erst langsam abgebaut wird, kommt es postoperativ zu keiner Hypothyreosesymptomatik.
Nach jeder Radiojodbehandlung, sei es zur Eliminierung von Schilddrüsengewebe oder zur Therapie von Metastasen muß die erzielte Wirkung nach etwa 3 Monaten szintigraphisch kontrolliert werden. Dazu muß die Substitution entsprechend ihrer Halbwertszeit rechtzeitig abgesetzt werden. Man kann überwiegend davon ausgehen, daß eine fehlende Radiojodanreicherung in früher speichernden Bezirken für eine weitgehende Zerstörung des Tumorgewebes spricht.
Bei den medullären und entdifferenzierten Karzinomen fehlt eine Jodspeicherung. Vorallem bei entdifferenzierten Tumoren wird unter Mitnahme des Mediastinums eine externe Nachbestrahlung mit 5 000 - 7 000 rad durchgeführt. Das häufige und rasche Auftreten von Rezidiven bzw. Metastasen kennzeichnet die Prognose dieser Tumore.
Die Nachsorge des Schilddrüsen-Malignoms besteht in erster Linie aus der Fahndung nach Rezidiven und Metastasen, der Überwachung der Schilddrüsenhormon-Substitution und -Suppression, sowie der Erfassung und Behandlung von Nebenwirkungen der therapeutischen Maßnahmen (1,26,43,46,54).
Bei günstigen Verlauf können die Abstände der notwendigen strahlentherapeutischen Nachuntersuchungen vergrößert werden.
Der ärztliche Kontakt umfaßt außerdem eine psychologische Führung der Patienten, sowie eine genetische Beratung (31,34).

II. Eigenes Krankengut

Um einen umfassenden Überblick über das Krankengut der Patienten mit einer Struma maligna am Tübinger Strahleninstitut zu erlangen, wurden 1981 und 1982 die gesamten vorliegenden Unterlagen überarbeitet. Das Material reichte bis in das Jahr 1951. Die Aufgabenstellung sah die Erfassung der Malignompatienten, die statistische Auswertung und die Kontrolle der Einhaltung von Nachuntersuchungen vor. Erfaßt wurden weit über 600 Patienten. Vorallem bei den älteren Vorgängen waren die Angaben zum Teil so lückig, daß insgesamt nur 552 Patienten in die Statistik aufgenommen werden konnten.
Das Einzugsgebiet des Tübinger Strahleninstitutes umfaßt - von einigen Ausnahmen abgesehen - ein Gebiet vom Schönbuch bis nach Oberschwaben und von nördlichen Schwarzwald bis zu den Landkreisen Eßlingen / Göppingen. Es beinhaltet somit größere Regionen mit einem mittelschweren Kropfvorkommen (69).

Auf der Basis eines angefertigten Formblattes wurden aus den vorhandenen Akten folgende Fakten ermittelt: Name, Alter, Geschlecht, Operationsdaten, Histologie, TNM-Stadium, Strahlenbehandlung, Verlauf und Substitution. Einige Punkte werden erläutert, da sie für die Auswertung wichtig sind:

a.) Operationsdaten

Neben den Ursachen und den Daten wurde die Operationstechnik insoweit erfaßt, daß unterschieden wurde zwischen dem subtotalen, dem totaleinzeitigen und -zweizeitigen Vorgehen. Bei mehreren Operationen wurde das erste Datum berücksichtigt.

b.) Histologie

Die papillären Karzinome wurden, wie eingangs bereits erwähnt, unterteilt in die Tumore mit rein papillären Strukturen und in die papillär gemischten Tumore.

Der Begriff papillär gemischt umfaßt neben den papillär-follikulären Formen auch diejenigen Tumore die neben ihren papillären Elementen noch andere Strukturen aufweisen, wie beispielsweise geringe entdifferenzierte Anteile.
Bei den follikulären Karzinomen ist der Grad der Differenzierung für die Malignität und somit für den Verlauf wichtig. Unter der Bezeichnung rein follikulär versteht man in dieser Arbeit hochdifferenzierte Tumore, während follikulär gemischt alle Strukturen beinhaltet, die neben den follikulären noch andere Elemente aufweisen, mit Ausnahme der papillären. Hierunter fällt auch die früher häufig aufgeführte wuchernde Struma Langhans.

papillär — rein papillär
papillär — pap. gemischt
follikulär — rein follikulär
follikulär — foll. gemischt

Als Gegenbegriff zu den differenzierten Karzinomen werden die folgenden histologischen Formen als nichtdifferenzierte Karzinome zusammengefaßt:
Das Hürthle-Onkozytom wird im Gegensatz zu bisherigen Arbeiten separat aufgeführt.
Der Ausdruck anaplatisches Karzinom ist synonym mit dem des ent- oder undifferenzierten Tumors.
Desweiteren wurde noch unterschieden zwischen dem medullären Karzinom, dem Sarkom und den Metastasen in die Schilddrüse.

c.) TNM-Stadium

In Anlehnung an die Angaben von Denoix wurde für diese Statistik das TNM-System etwas vereinfacht. bei einer Vielzahl von Fällen war nur eine annähernde Stadieneinteilung möglich. So wurden die Stadien T_1 und T_2, sowie T_3 und T_4 zusammengefaßt. Bei den Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen wurden nur zwischen vorhanden und nicht vorhanden unterschieden. Etwa 1/4 der Fälle

konnte nicht zugeordnet werden.

d.) Verlauf

Es wurde die erste szintigraphische Speicherungsrate nach der Operation, sowie nach erfolgreicher strahlentherapeutischer Behandlung festgehalten. Die Bestrahlungsart, Dosis und Anzahl der Applikationen sind für den Erfolg der Nachbehandlung von Bedeutung. Darüberhinaus wurden noch das evtl. Auftreten von Rezidiven, Lymphknoten- oder Fernmetastasen und die entsprechenden Behandlungsmaßnahmen notiert.

Der Verlauf kennzeichnet zugleich die Situation bei der letzten Kontrolluntersuchung. Um das Schicksal der am Strahleninstitut in Tübingen behandelten Patienten verfolgen zu können, wurden bei denen, die die Nachuntersuchungen nicht eingehalten hatten, Nachforschungen angestellt. Dies bedeutete im Einzelnen, daß in einem ersten Schritt das zuständige Bürgermeisteramt angeschrieben wurde, um festzustellen, ob der Patient verstorben oder umgezogen ist. War dies nicht der Fall wandte man sich direkt an den Patienten mit der Bitte um Nachricht. Bei einigen Patienten wurde auch direkt der Hausarzt angeschrieben. Dies war ebenfalls bei den verstorbenen Malignom-Patienten in Bezug auf die Todesursache notwendig. Aufgrund dieser Aktion kamen Patienten zu der längst fälligen Kontrolluntersuchung zu ihren Strahlentherapeuten.

Es wurde damit versucht, in dieser Statistik die sog. "lost cases"-Fälle möglichst gering zu halten.

e.) Substitution

Hier wurde festgehalten welches Medikament (T 3, T 4 bzw. Misch.) in welcher Dosis über welchen Zeitraum eingenommen wurde.

III. Ergebnisse

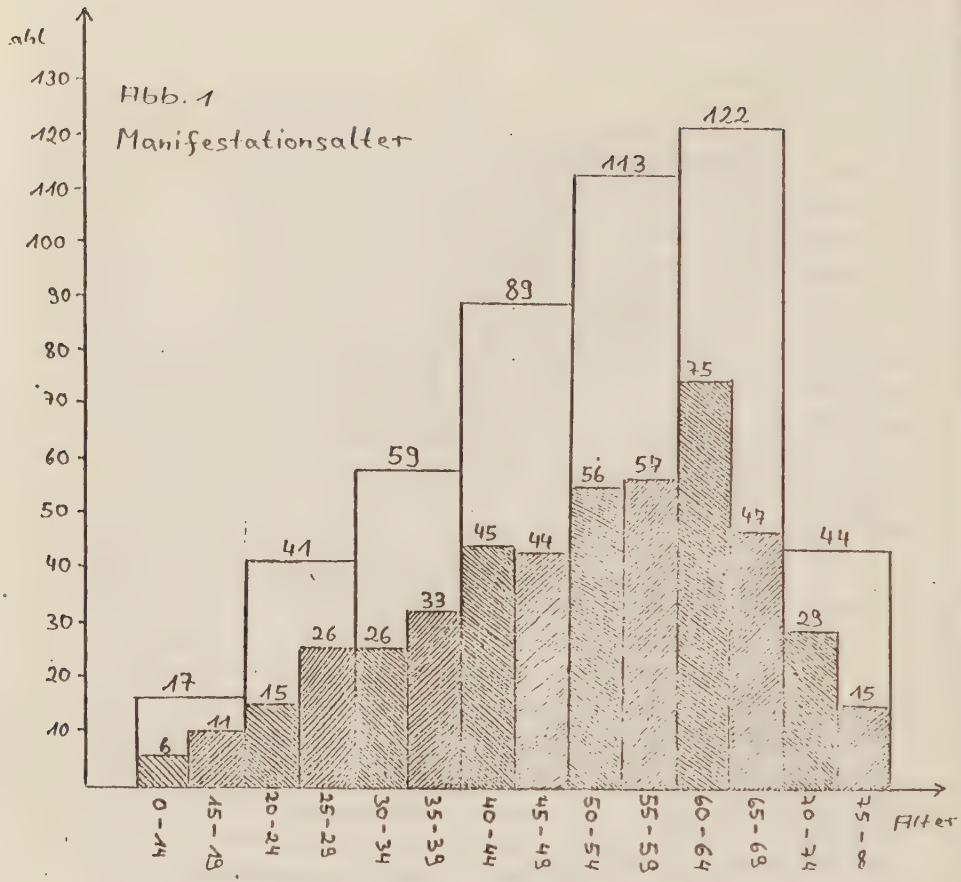
Das Schicksal von 552 Patienten mit einer Struma maligna konnte verfolgt werden. Sie umfassen den Zeitraum von 1951 bis 1982.
Von ihnen lebten zum 1.1.82 noch 351 (63,6 %), 201 Patienten sind verstorben (36,4 %).

1.) Alter und Geschlechtsverteilung
Die Geschlechtsverteilung aller Malignom-Patienten zeigt ein Verhältnis zwischen Frauen und Männern von 2,40 : 1 . Nimmt man den 1.1.1970[+] als Stichtag, so erkennt man, daß in den letzten 12 Jahren mehr Frauen an einem Tumor der Schilddrüse erkrankten als zuvor:

	w	m	Relation
Verh. vor dem 1.1.70	127	65	1,95 : 1
Verh. nach " 1.1.70	263	97	2,71 : 1

Die Verteilung des Manifestationsalters ist seit De Quevain (24) etwa gleich geblieben. Sie kennzeichnet sich graphisch durch ein Ansteigen etwa ab dem 25. Lebensjahr, hat sein Maximum jenseits des 40. Lebensjahres und fällt anschließend steil ab. Berücksichtig man die natürliche Altersverteilung der Bevölkerung, so steigt die Inzidenzkurve nahezu konstant bis etwa maximal zum 80. Lebensjahr an. Diese allgemeinen Angaben spiegeln sich im eigenen Krankenmaterial wieder: Man erkennt in der Abb. 1 eine Zunahme bis etwa zum 65. Lebensjahr, danach verringert sich die Fallzahl stark.
Das genaue Maximum liegt bei 62 Jahren.
Das durchschnittliche Alter aller 552 Patienten liegt bei 51,4 Jahren.

[+]Da zum 1.1.1970 das Therapieschema verändert wurde, kann dieses Datum zur Aufschlüsselung des Patientengutes verwandt werden.



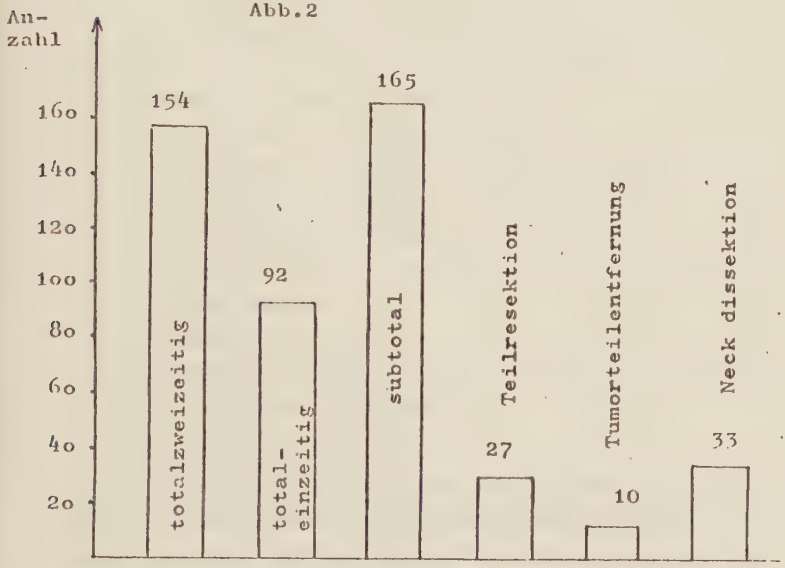
2.) Operation

Der häufigste Anlass zu einer Struma-Operation war die noduläre Struma mit 55,9 %. Sie ist in Kropfendemiegebieten sehr oft anzutreffen (siehe: Therapie). An zweiter Stelle findet man die Metastasen mit 20,3 %. Daneben, und weniger häufig, wurde noch unterschieden zwischen Struma diffusa, der Struma mit klinischen Malignitätsverdacht und dem Hyperthyreose-Adenom.

Die vorwiegend angewandten Operationstechniken sind die totalzweizeitige (35,4 %), die totaleinzeitige (20 %), und die subtotale (35,8 %), wobei die letztere heute nicht mehr im Vordergrund steht. Dreiunddreißigmal wurde eine Neck dissektion durchgeführt. Die zu entfernenden Lymphknoten wurden mit der berry-picking-Methode herausgenommen.

Operationstechniken

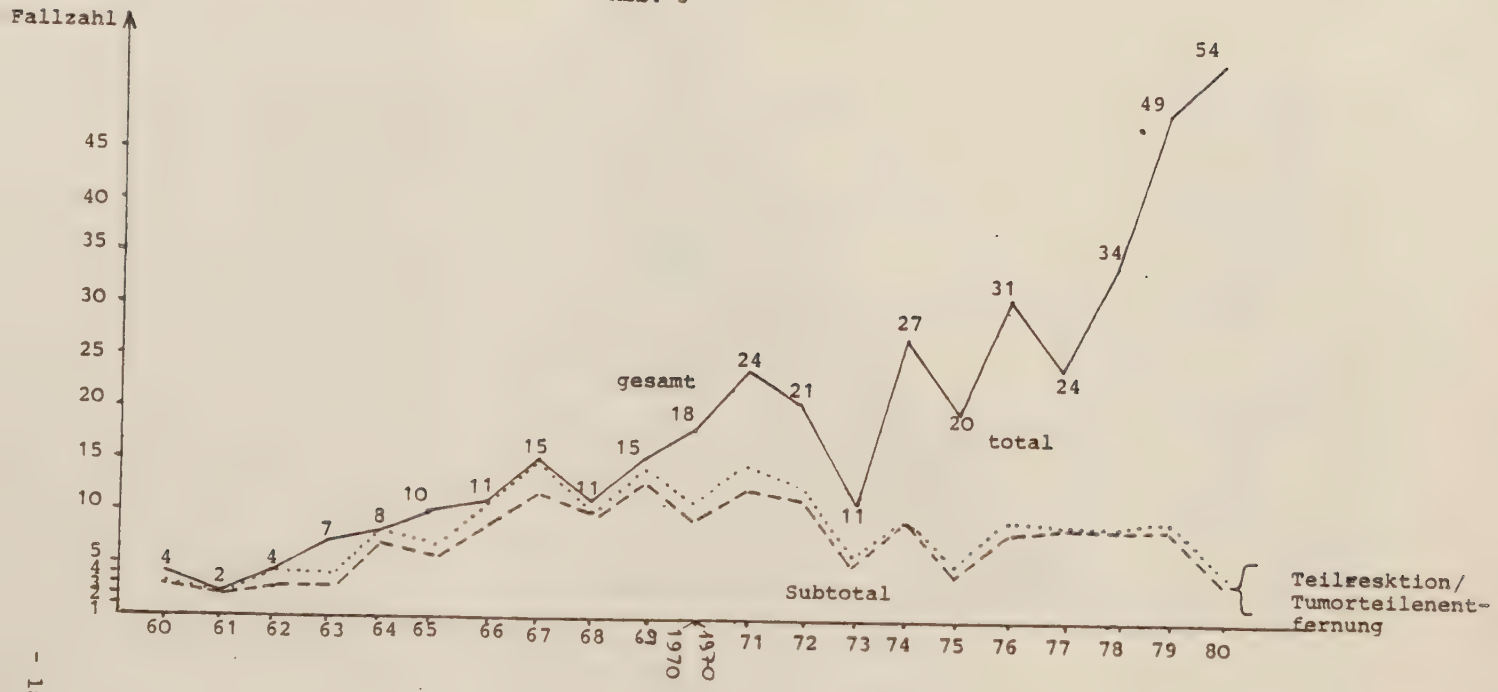
Abb.2



Die jährliche Anzahl der Schilddrüsenoperationen ist stark angestiegen. So wurden beispielsweise in den 10 Jahren von 1960 bis 1970 87 Operationen durchgeführt. 1979 und 1980 waren es zusammen 103 chirurgische Eingriffe. Diese Aussagen vergegenwärtigt die Abb. 3, in der der Zeitraum von 1960 bis 1980 grafisch dargestellt wurde.

ERSTOPERATION VON 1960 BIS 1980

Abb. 3



Vor dem 1.1.1970 wurden 192 Schilddrüsenkarzinompatienten erstoperiert, danach 351. Bis 1970 dominierte die subtotale Operation mit 73,1 %. Nach diesem Datum machten die totalen Strumektomien über 2/3 aus.

3.) Histologie

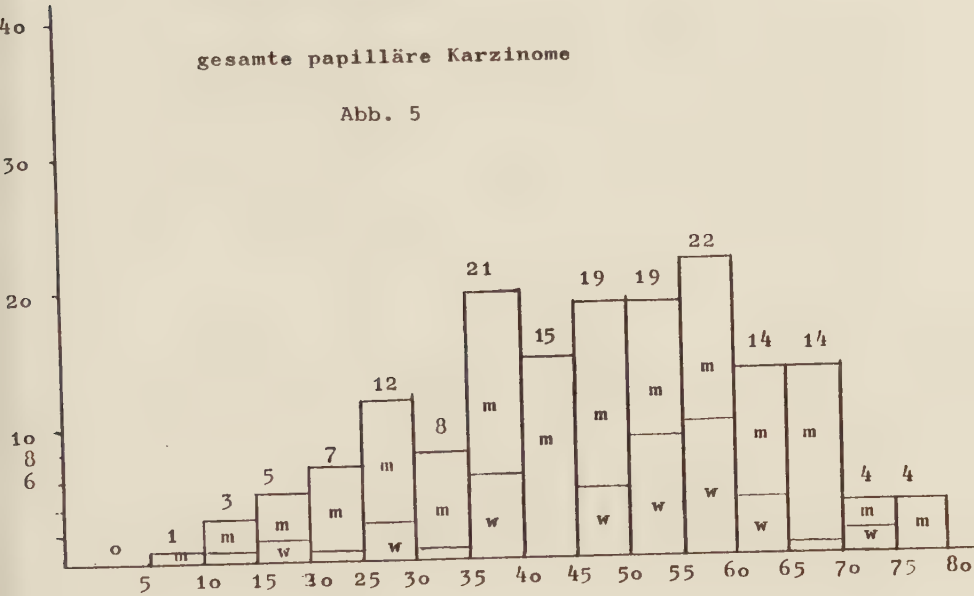
Von 512 Patienten lagen Angaben über die Histologie des Schilddrüsentumors vor. Wie bereits erläutert, wurde folgende Einteilung vorgenommen: rein papillär, papillär gemischt, rein follikulär, follikulär gemischt, Hürthle-Onkozytom, anaplastisch, Sarkom, medullär und Metastasen.
Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß die patho-histologische Differenzierung in den letzten 30 Jahren Wandlungen unterworfen waren, daß die histologische Zuordnung nicht immer einfach ist, und daß es entsprechend dem Pathologischen Institut geringe Abweichungen gibt.
Die Abb. 4 zeigt die Vorteilung der histologischen Formen. Gleichzeitig gibt sie die mengenmäßige Verteilung zwischen den Geschlechtern wieder.

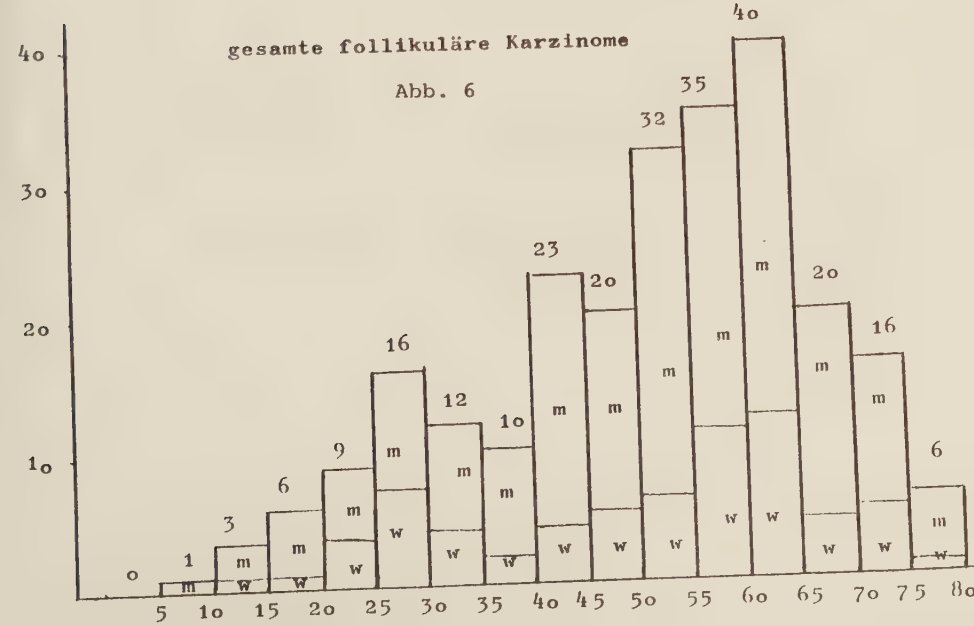
a.) Papilläre Tumore

Die Karzinome mit papillären Strukturen machen in dieser Untersuchung 32,4 % aus. Dabei entfielen auf die rein papillären Neoplasien 24,8 % und auf die papillär gemischten 7,6 %. Die Geschlechtsverteilung aller dieser 166 Patienten charakterisiert sich durch ein Verhältnis von 2,77 : 1 (w : m). Frauen wurden dabei von den rein papillären Geschwülsten 2,82mal und von den papillär gemischten 2,55mal häufiger befallen. Papillär und papillär gemischte Karzinome treten vom Kindesalter bis ins Greisenalter auf, etwa entsprechend der Gauß'schen Verteilungsform mit einem plateauähnlichen Verlauf zwischen dem 35. und 60. Lebensjahr (Abb. 5).

Anzahl
Histologie
Abb. 4
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
127
m 33
w 94
39
m 11
w 28
120
m 30
w 90
126
m 40
w 86
17
m 3
w 14
33
m 14
w 19
16
m 11
w 5
19
m 8
w 11
15
m 7
w 8
Fallzahl: 512
Papillär
Papillär gemischt
Follikulär
Follikulär gemischt
Hürthle-Onkozytom
anaplastisches Geschwulst
Sarkom
medulläres Geschwulst
Metastasen

Alters- und Geschlechtsverteilung der differenzierten Tumore





Das durchschnittliche Alter bei den gesamten papillären Tumoren beträgt 46,6 Jahre, bei den reinen papillären Strukturen 46,0 Jahre und bei den papillär gemischten Formen 52 Jahre. Die Geschlechtsverteilung zeigt hier, daß bei den rein papillären Karzinomen das durchschnittliche Alter bei Männern etwas geringer (44,8 Jahre) als bei den Frauen ist (46,3 J.), während es bei den papillär gemischten umgekehrt ist. Hier weisen Männer im Mittel ein Manifestationsalter von 55,6 Jahre, Frauen von 50,1 Jahre.

Die durchschnittliche Überlebensdauer nach der Entfernung des Tumors der erfaßten bisher verstorbenen Patienten lag bei den rein papillären Karzinomen bei 8,2 Jahren und bei den papillär gemischten Formen bei 11,6 Jahren (bei jedoch nur 8 Fällen!).

Die rein papillären Karzinome weisen eine 5-Jahres-Überlebensrate von knapp über 80 % auf. Dies ist primär darauf zurückzuführen, daß 8 Patienten innerhalb des ersten Jahres starben. Von ihnen hatten sieben Metastasen.

Bekannt ist, daß die papillären Geschwülste bei jungen Menschen eine günstigere Prognose zulassen (s. S. 6).

Betrachtet man die Anfang 1982 noch lebenden Malignom-Patienten in bezug auf das Operationsdatum, so zeigt sich, daß bei den rein papillären Tumoren 5,7 un bei den papillär gemischten 4,7 Jahre seither vergangen sind.

Die Überlebensrate in Abhängigkeit von der Operationstechnik ist insgesamt bei der subtotalen weniger günstig als bei den totalen Ektomien.

Ein Ausdruck über die Malignität kann die Relation zwischen heute noch lebenden und bereits verstorbenen Malignom-Patienten sein: bei den rein papillären Karzinomen hat man ein Verhältnis von 5,25 zu 1, bei den papillär gemischten eins von 3,7 : 1. Dies heißt, daß unter Berücksichtigung der allgemeinen Sterblichkeit, papillär gemischte Tumor eine etwas schlechtere Prognose aufweisen.

Histologischer Vergleich zwischen lebenden und verstorbenen Patienten mit einer Struma maligna

Abb. 7

Histologie	lebend.	verstorb.	Verhältnis
Papillär	105	20	5,25 : 1
Pap. gemischt	29	8	3,67 : 1
Follikulär	92	25	3,70 : 1
Foll. gemischt	77	48	1,60 : 1
Hürthle-Onkozytom	13	3	4,33 : 1
anaplastisch	8	22	1 : 2,75
Sarkom	0	10	-
medullär	10	5	2,00 : 1
Metastasen	2	5	1 : 2,50

Fallzahl: 482

Bei 30 Patienten konnte das Schicksal nicht weiter verfolgt werden.

b.) Follikuläre Tumore

Den follikulären Tumoren konnten 246 Fälle zugeordnet werden. Von diesen 48 % kamen 23,4 % auf die rein follikulären Karzinome und 24,6 % auf die follikulär gemischten (Verhältnis ca. 1 : 1).

Frauen sind von rein follikulären Tumor 3,0mal häufiger betroffen als Männer. Bei den follikulär gemischten Arten ist die Relation (w : m) 2,15 : 1. Unterteilt man diesen Wert, so kommen auf das Langhans-Struma nur 1,25mal mehr Frauen als Männer (Rest 3,50 : 1). Man kann somit zusammenfassen, daß mit Ausnahme der wuchernden Langhans Struma die Frauen mehr als 3mal so oft betroffen sind.

Das durchschnittliche Alter bei den gesamten follikulären Karzinomen beträgt 50,5 Jahre, wobei es bei den rein follikulären mit 51,6 Jahren etwas höher liegt, als bei den follukulär gemischten mit 50,4 Jahren. Das Langhans Struma weist einen Wert von 48 Jahre auf. In beiden Gruppen ist das durchschnittliche Alter bei Frauen etwas höher als bei Männern.

Die Altersverteilung (Abb. 6) kennzeichnet sich durch eine Zunahme bis zum 64. Lebensjahr. Für das 5. Lebensjahrzehnt wurde ein Mittelwert von 6,6 Fällen, für das 6. Lebensjahrzehnt von 6,0 Fällen errechnet. Das Maximum mit 12 Operationen wurde mit 64 Jahren erreicht.

Während bei den papillären Tumoren eine geschlechtsspezifische Altersverteilung keine Auffälligkeiten erkennen lies, ist bei den follikulären Karzinomen die beschriebene permanente Zunahme bis um das 65. Lebensjahr bei den Frauen besonders ausgeprägt. Bei dem männlichen Geschlecht scheint das follikulär gemischte Karzinom etwa gleichmäßig zwischen

dem 25. und 65. Lebensjahr verteilt zu sein. Erwähnenswert sei in diesem Zusammenhang, daß bei allen differenzierten Tumoren eine Anhäufung der Malignom-Fälle um das 30. Lebensjahr zu beobachten ist.

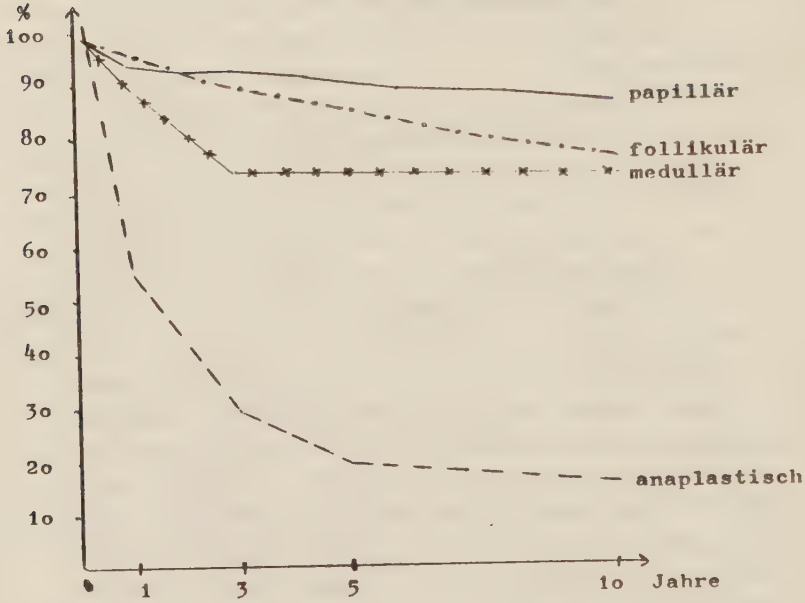
Die Überlebensquoten der verstorbenen Patienten sind bei den rein follikulären Neoplasien 5,24 Jahre und bei den follikulär gemischten 7,3 Jahre. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei den nicht gemischten Formen bei 88,3 % und bei den follikulär gemischten bei 81,7 % (Abb. 8 und 9). Die bisherige Überlebensdauer der zum 1.1.1982 lebenden Patienten ergaben etwa die gleichen Zeiträume wie die der verstorbenen Patienten (5,5 / 7,6 Jahre). Die Sterbehäufigkeit steigt, je weniger radikal operiert wurde. Von den totalzweizeitig operierten Patienten mit einem follikulären Karzinom seit 1970 ist bis heute keiner verstorben, fünf von den follikulär gemischten. Die allgemeinen Prognose ist aber bei den follikulären Tumoren etwas ungünstiger als bei den papillären (Abb. 7 und 8).

1- bis 10-Jahres-Überlebenszeit Abb. 8

nach	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Papillär ges.	93,4 %	92,1 %	90,3 %	86,7 %
rein papill.	93,7 %	93,7 %	92,1 %	87,4 %
pap. gemischt	92,3 %	87,2 %	84,6 %	84,6 %
Follikul. ges.	95,5 %	89,4 %	84,9 %	76,8 %
rein follik.	97,5 %	90,0 %	88,3 %	81,6 %
foll. gemischt	94,4 %	88,8 %	81,7 %	69,8 %
Hürthle-Onkoz.	94,1 %	94,1 %	88,2 %	88,2 %
anaplastisch	54,5 %	29,1 %	19,4 %	16,3 %
Sarkom	77,8 %	77,8 %	56,8 %	51,3 %
medullär	89,5 %	73,7 %	73,7 %	73,7 %
Metastasen	86,7 %	86,7 %	66,6 %	66,6 %

Mortalität und Zeit

Abb. 9



c.) Nicht differenzierte Tumore

Die nicht differenzierten Geschwülste weisen zusammen 19,53 % auf. Sie verteilen sich folgendermaßen (s. a. Abb. 4):

Hürthle-Onkozytom	3,3 %	Sarkom	3,1 %	Meta-	2,9 %
anaplastisch	6,5 %	medullär	3,8 %	stasen	

Das Durchschnittsalter aller nicht differenzierten Krebse liegt mit 55,3 Jahren höher als bei den differenzierten Karzinomen.

Bei der Altersverteilung findet man eine Verschiebung hin zu älteren Patienten. Das Maximum liegt zwischen

Alter und Geschlecht der nicht differenzierten Tumore

Abb. 1o

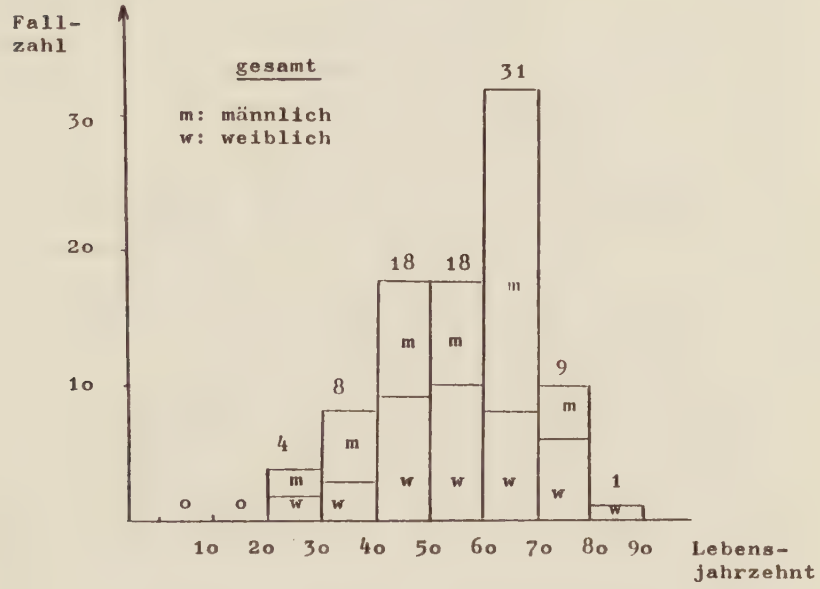
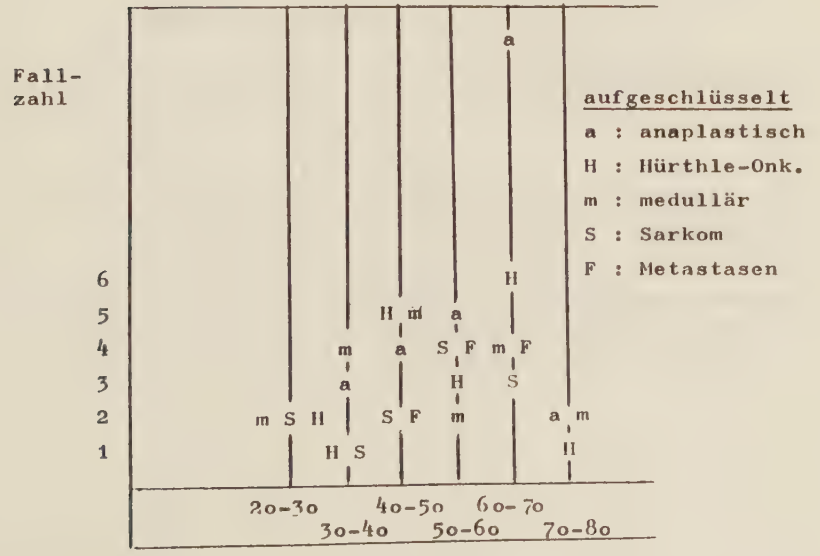


Abb. 11



dem 60. und 70. Lebensjahr (Abb. 10). Der jüngste Patient war 23 Jahre alt. Er wies einen medullären Tumor auf. Die 5-Jahres-Überlebensrate aller nicht differenzierten Krebse liegt bei 59 %. Das Verhältnis zwischen den Geschlechtern kennzeichnet sich durch einen männlichen Anteil von 43 %.

c_1.) Hürthle-Onkozytom

Das Hürthle-Onkozytom ist ein Tumor der in erster Linie bei älteren Menschen auftritt. Das Durchschnittsalter beträgt 68,8 Jahre. Frauen sind 4,6-mal öfter betroffen als Männer. Von den 17 Fällen leben heute noch 13 Patienten. Die durchschnittliche Überlebenszeit liegt bei 6 Jahren. 88,2 % lebten länger als 5 Jahre (geringe Fallzahl!).

Die Prognose ist im Gegensatz zu den anderen nicht differenzierten Geschwülsten gut, und weitgehenst unabhängig von der Operationstechnik. Bei dem Hürthle-Onkozytom konnte nur in einem Falle im Rahmen der Nachsorge Lymphknotenmetastasen festgestellt werden. Fernmetastasen wurden in 4 Fällen erkannt.

c_2.) Anaplastischer Tumor

14 der 33 Patienten mit einem entdiffernzierten Karzinom hatten ein Manifestationsalter das im 7. Lebensjahrzehnt liegt. Der jüngste Patient war 32 Jahre alt und der älteste 79. In der Vergangenheit gab es bei diesen Geschwülsten einen hohen Anteil inoperabler (18) Fälle. Die Prognose ist schlecht. Über 2/3 aller Patienten lebten nicht länger als 3 Jahre nach dem Eingriff. Das TNM-Stadium zeigt, daß bei ca. 25 % Lymphknotenmetastasen und bei knapp unter 10 % lokale oder Fernmetastasen vorhanden sind. Nur die radikale Entfernung des Tumorgewebes ist indiziert.

Beim anaplastischen Karzinom ist das Verhältnis Frauen zu Männern 1,36 : 1.

c_3.) Sarkom

Das Durchschnittsalter liegt beim Sarkom bei 52,2 Jahren. Es sind 2,2mal mehr Männer betroffen als Frauen. Die 5-Jahres-Überlebenszeit wird von 43,2 % der Patienten nicht erreicht. In den letzten 12 Jahren wurnur 2mal die histologische Diagnose Sarkom gestellt. Berücksichtigt man den Zusammenhang zwischen anaplastischen Karzinomen und Sarkome, so steigt der Anteil der anaplastischen Geschwülste auf 9,5 %.

c_4.) Medullärer Tumor

Am Tübinger Strahleninstitut wurden 11 weibliche und 8 männliche Patienten mit einem medullären Tumor behandelt. Das durchschnittliche Alter dieser 19 Patienten war 48,6 Jahre. 26,3 % sind in den ersten 3 Jahren nach der Tumoroperation verstorben. Die Überlebenszeit ist 4,67 Jahre. Von 2 Familien erkrankten jeweils 2 Angehörige an diesem Geschwulst. Bei den 4 Patienten mit einer genetischen Komponente liegt die Prognose günstiger. Ihr Manifestationsalter lag unter 50 Jahren. Drei Patienten mit einem medullären Tumor leben länger als 10 Jahre nach der Erstoperation. Sie kennzeichnen sich durch einen geringen Tumor und keine Beteiligung der Lymphknoten bzw. Vorliegen einer Metastase.

c_5.) Metastasen

2,9 % der Schilddrüsenoperationen sind auf Metastasen zurückzuführen. Aufgeführt wurden Metastasen von Bronchen-, Nieren- oder Mamma-Karzinomen. Das Durchschnittsalter ist 58,5 Jahre. Bei den Frauen überwogen die Brustkrebse als Ursache. Die Prognose ist ungünstig. 5 der 15 Patienten starben innerhalb der ersten 4 Jahre.

Es muß an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß

bei dieser detailierten Klassifizierung die Anzahl der Fälle gering ist und somit die Angaben entsprechend betrachtet werden müssen.

Geschlechtsverteilung
und
Durchschnittsalter

Abb. 12

	weiblich	männlich	Durchschnittl. Alter
	%	%	Jahre
Papillär ges.	73,5	26,5	46,6
rein papill.	74,0	26,0	46,0
pap. gemischt	71,8	28,2	52,0
Follikulär ges.	71,5	28,5	50,5
rein follikul.	75,0	25,0	51,6
foll. gemischt	68,2	31,8	50,4
Nicht differenz.	57,0	43,0	55,3
Hürthle-Onkoz.	82,3	17,7	68,8
anaplastisch	57,6	42,4	57,6
Sarkom	31,2	68,8	52,2
medullär	57,9	42,1	48,6
Metastasen	53,3	46,7	58,5
	%	%	Jahre

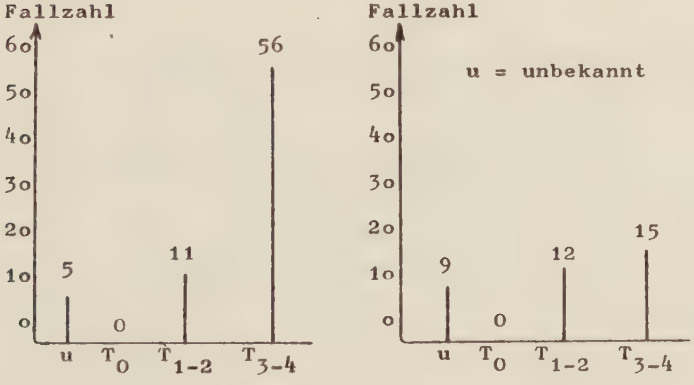
4.) TNM-Stadium

Die Größe der Geschwülste wird durch das Tumor-Stadium festgehalten. Auf das T_0-Stadium kamen bei dieser Untersuchung 7,25 %, auf das T_{1-2}-Stadium 39,5 % und auf das T_{3-4}-Stadium 53,2 %. In 32 % der Fälle lagen Lymphknotenmetastasen und in 24,4 % Fernmetastasen vor. Insgesamt konnten 372 Malignom-Fälle der TNM-Klassifizierung zugeordnet werden (Abb. 15).

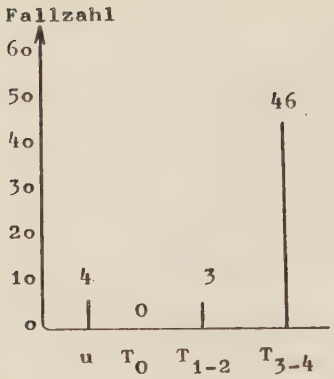
Es lies sich feststellen, daß die Lymphknotenmetastasen mit der Größe des Tumors stark zunehmen. Ein N_1M_1-Stadium kommt überwiegend (größer 90 %) bei T_{3-4}-Tumoren vor. Isolierte Fernmetastasen zeigen dem gegenüber nur einen geringen Anstieg mit zunehmender Tumorausdehnung (Abb. 14). Sie sind weitgehenst von der Histologie abhängig.

Verteilung der Lymphknoten- / Fernmetastasen auf das T-Stadium

Abb. 14



Auftreten von Lymphknoten- Fernmetastasen bei metastasen im Stadium



Lymphknoten- und Fernmetastasen bei

Die Abbildung 16 zeigt die Histologie im Vergleich zu den TNM-Stadien. Bildet man ein Verhältnis der Tumorstadien bei den gesamten papillären und follikulären Geschwülsten zeigt sich das gleiche Bild:

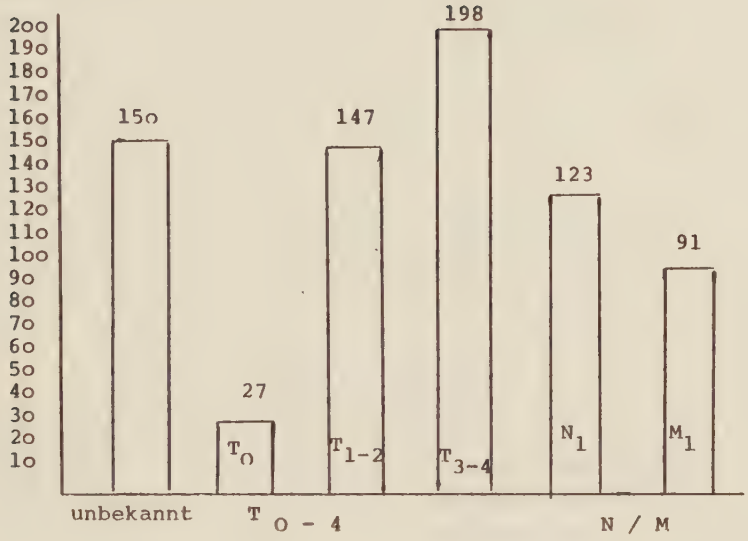
Papillär $T_0 : T_{1-2} : T_{3-4}$ 1 : 5,70 : 7,10

Follikul. $T_0 : T_{1-2} : T_{3-4}$ 1 : 5,71 : 7,14

Während die absoluten Zahlen beim N_1-Stadium bei den gesamten follikulären Tumoren größer ist als bei den papillären, sind die %ualen Werte beim papillären (25,9 %) höher (21,5 %). Auffällig ist weiter, daß Fernmetastasen bei den follikulären und follikulär gemischten Karzinome deutlich öfter diagnostiziert werden als bei den anderen differenzierten Tumoren. Die nicht differenzierten Geschwülste werden in der Mehrzahl im T_{3-4}-Stadium erkannt. Eine Lymphknotenbeteiligung scheint hier nicht selten zu sein. Beim anaplastischen Tumor sind beispielsweise in acht der 10 T_{3-4}-Fälle Lymphknoten mit befallen. Eine genauere Aufschlüsselung des NM-Stadiums kann man der Abb. 18 entnehmen. Diese Graphik in Verbindung mit Abb. 14 läßt den Schluß zu, daß die papillären Karzinome erst spät auf die Umgebung übergrei-

Das TNM-Stadium

Abb. 15



Das Tumorstadium im Vergelich zur Histologie

Abb. 16

	T_0	T_{1-2}	T_{3-4}	N_1	M_1
Papillär	10	43	51	32	12
Pap. gem.	0	14	20	11	4
Follikulär	10	46	49	27	24
Foll. gem.	4	34	51	26	34
Hürthle-Onc.	2	3	7	2	1
anaplastisch	1	3	10	9	3
Sarkom	0	0	2	1	1
medullär	0	4	6	6	4
Metastasen	0	0	2	2	1

fen. 89 % der positiven Lymphknotenbefunde sind auf das T_{3-4}-Stadium zurückzuführen. Eine Metastasierung bei kleineren papillären Tumoren fand man nur bei Patienten die älter als 45 Jahre waren. Bei Malignom-Patienten unter 30 Jahren stellen Lymphknoten- bzw. Metastasenbeteiligung eine Ausnahme dar.
Während bei den rein follikulären Tumoren in 22,5 % die Lymphknoten betroffen sind und in 20,0 % Metastasen vorliegen, wurden in 20,6 % der papillär gemischten Karzinome Lymphknotenbeteiligungen und in 27,0 % Metastasen diagnostiziert. Diese meist multilokuläre Karzinome neigen zur frühen hämatogenen Metastasierung vorallem in die Lunge, den (Skelett-) Knochen, der Leber und in die Lymphknoten. Regionale Übergriffe sind etwa nur halb so häufig wie bei den papillären Tumoren. Die follikulä: Metastasen zeigen in der Hälfte der Fälle eine Hormonaktivität.
Von den nicht differenzierten Tumoren haben das anaplastische und das medulläre eine Beteiligung der Lymphknoten sowie einen Metastasierungsgrad von insgesamt jeweils über 30 %.

5.) Verlauf

Nach dem chirurgischen Eingriff wird eine szintigraphische Kontrolle durchgeführt, um noch vorhandenes Schilddrüsengewebe festzustellen. Die mittlere Speicherungsrate ist, bezogen auf den 24 Std.-Wert, bei der subtotalen Operationsart mit 33,9 % am höchsten. Für die totaleinzeitige Strumektomie sinkt dieser Wert auf 22,4 %, für die zweizeitige sogar auf 19,4 %. Unter 10 % Speicherung wiesen von den totalzweizeitig operierten 42,4 % auf, bei den einzeitig operierten 39,4 %.

Speicherung in % bei der
1. Szintigraphieuntersuchung

Abb. 17

Vergleicht man die Operationstechnik mit der Rezidiv- bzw. Metastasenhäufigkeit während der Nachsorge, so ergibt sich für die subtotale Technik eine Quote von 23,8 %. Für die totaleinzeitige Strumektomie erhält man 7,2 % und für die zweizeitige Entfernung fiel dieser Anteil auf unter 7 %. Nimmt man als dritten Parameter die Histologie hinzu, ergibt sich für alle differenzierten Karzinome mit Ausnahme der papillär gemischten das gleiche Bild.

Um nun die Rezidiv- bzw. Metastasenbildung bezogen auf die histologischen Formen darzustellen, wurden diese in der Abb. 18 zum Zeitpunkt der Operation und danach festgehalten.

Abb. 18

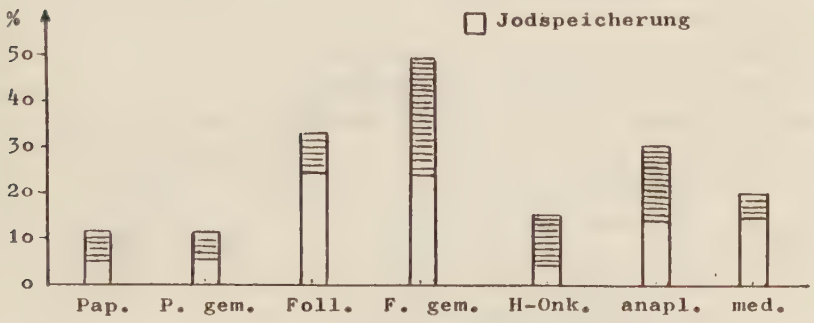
	TNM-Stadium				Verlauf		
	N_1M_0 %	N_0M_1 %	N_1M_1 %	ges. %	Rezidiv %	LK-Meta. %	Fern-meta. %
Papillär	18,9	3,2	6,3	28,4	11,0	10,2	12,6
Pap. gemischt	20,5	2,6	7,7	30,8	15,4	5,1	12,8
Follikulär	12,5	10,0	10,0	32,5	9,2	6,6	34,2
Foll. gemischt	7,1	13,5	13,5	34,1	13,5	2,4	48,4
Hürthle-Oncoz.	5,9	0,0	5,9	11,8	17,6	0,0	17,6
anaplastisch	21,7	3,0	6,0	30,3	9,1	3,0	30,3
Sarkom	0,0	0,0	6,2	6,2	6,2	0,0	0,0
medullär	10,5	0,0	21,0	31,6	10,5	5,3	21,0
Metastasen	6,7	-	-	-	0,0	0,0	13,3

Bei den papillären Karzinomen sind etwa bei jedem 3. Patient weitere therapeutische Maßnahmen erforderlich, während es bei den follikulären rund jeder zweite ist. Bei den entdifferenzierten Krebse sind postoperative Komplikationen in 42,4 % der Fälle registriert. Aufgrund der hohen Sterblichkeit ist dieses Bild sicherlich verzerrt.
Postoperativ hat man ein Verhältnis zwischen Rezidiv, Lymphknotenmetastasen und Fernmetastasen von cirka 1,7 : 1 : 5.
Vollzieht man eine Altersaufteilung in Patienten über und unter 40 Jahre, so kann man feststellen,

daß bei der jüngeren Gruppe in 48,2 % Rezidive und oder .oder Metastasen auftreten. Für die ältere Patientengruppe ergab sich ein Wert von 37,4 %. Hierbei ist aber zu berücksichtigen, daß die allgemeine Lebenserwartung mit zunehmenden Alter abnimmt. Im Gegensatz zu diesen relativen Zahlen sind die absoluten Werte nämlich genau umgekehrt. Diese Analyse ergab daneben, daß sich bei nicht totaler Operation bei älteren Menschen die Fernmetastasen häufen.

Speichernde / nicht speichernde Metastasen

Abb. 19

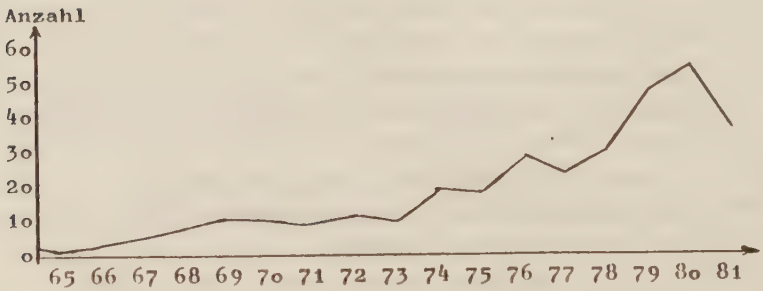


Die papillären Metastasen speichern zu ca. 50 % Jodid. 2/3 der rein follikulären Karzinome und etwas unter 50 % der follikulär gemischten können mit ^{131} J behandelt werden. Beim Hürthle-Onkozytom speichern rund 1/3, vom anaplastischen die Hälfte und vom medullären Tumor 60 %. Die applizierten Mengen ^{131} Jodid bei den speichernden Metastasen überstiegen zum Teil 1 000 mCi. Die nicht speichernden Metastasen wurden mit durchschnittlich 6 000 - 8 000 rad percutan bestrahlt.

In 9,7 % der differenzierten Tumore wurden Metastasen operativ angegangen. Beim anaplastischen Karzinom wurde in 2 Fällen chirurgisch versucht das Fortschreiten zu beherrschen.

Zu Beginn 1982 lebten von den 552 erfaßten Patienten mit einer Struma maligna noch 63,6 %. Von diesen 351 fühlen sich 286 wohl. Sie hatten weder ein Rezidiv, noch lokale oder Fernmetastasen. In der Mehrzahl ist die Schilddrüse ausgeschaltet.
20 Patienten weisen eine ruhende, nicht speichernde Metastase auf. Bei 12 von ihnen besteht dieses Tochtergeschwulst seit weniger als 3 Jahre.
7 Patienten haben eine ruhende, aber speichernde Metastase. 5 von ihnen haben die Metastase seit weniger als 3 Jahre.
23 Malignom-Patienten haben eine speichernde Metastase unter Behandlung. Bei 6 Patienten liegt eine progredienz vor, bei 17 keine.
15 Patienten weisen eine nicht speichernde, progrediente Metastase. Davon waren 3 cytostatisch.
Die genannten 65 lebenden Malignom-Patienten mit Metastasen verteilen sich auf die Histologie wiefolgt: Papillär 13,4 %, Follikulär 43,4 %, Hürthle-Onkozytom 9,3 %, anaplastischer Tumor 14,7 %, Sarkom 5,7 % und medulläres Geschwulst 13,5 %.

Anfang 1982 lebende Malignom-Patienten
in Relation zum Operationsdatum
Abb. 20

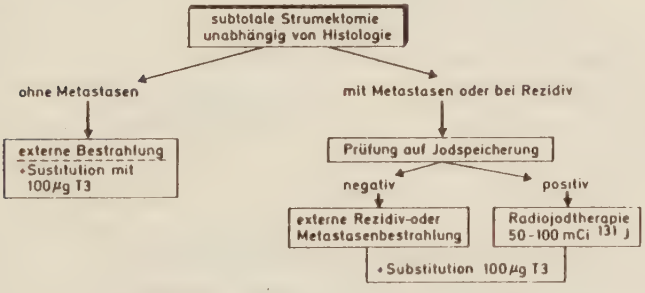


Strahlentherapie

Am medizinischen Strahleninstitut in Tübingen wurde ab dem 1. Jan. 1970 die Behandlung von Schilddrüsenkarzinome verändert:
Vor diesem Datum wurde primär die subtotale Strumaentfernung unabhängig von der Histologie durchgeführt. Bei Metastasenfreiheit wurde extern bestrahlt. Die Herddosis betrug durchschnittlich 5 000 R. Speichernde Metastasen oder Rezidive wurden mit 50 - 100 mCi ^{131} J behandelt. Die Substitution erfolgte mit 100 y T 3.

Behandlungs- und Überwachungsschema der Schilddrüsentumore in Tübingen bis 1969

Abb. 21

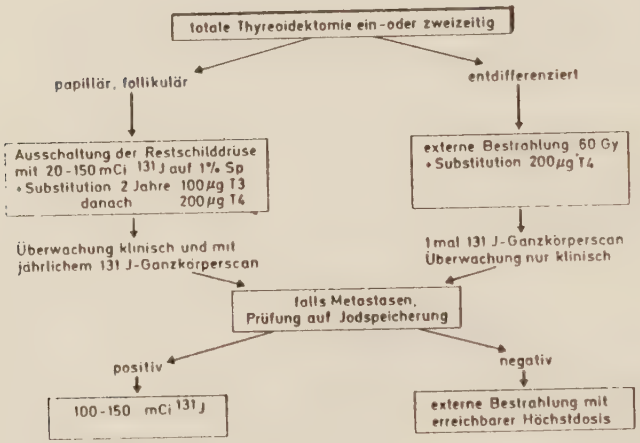


Nach 1969 werden vorwiegend die totalein-/zweizeitigen Strumektomien durchgeführt. Die differenzierten Karzinome werden zur Restausschaltung mit 20 - 150 mCi ^{131} J bestrahlt. Das Therapieschema sieht weiter vor, daß nach 2 Jahren bei der Substitution von 100 y T 3 auf 200 y T 4 gewechselt wird. Die entdifferenzierten Tumore werden mit 60 Gy extern bestrahlt. Die Substitution erfolgt mit 200 y T 4. Rezidive oder Metastasen

werden bei Speicherung mit Jodid behandelt, ansonsten mit einer hohen Dosis extern bestrahlt.

Behandlungs- und Überwachungsschema der Schilddrüsenkarzinome in Tübingen seit 1970

Abb. 22



a.) Bis zum 1.1.1970 erstoperierte Patienten

Vor diesem Datum wurden 192 Malignom-Patienten operiert. Das durchschnittliche Alter liegt bei 44 Jahren und stellt somit die niedrigste Rate dar. 56 Patienten (28,7 %) leben heute noch. Die subtotale Operationstechnik wurde bei 73,1 % angewandt. Eine totalzweizeitige Entfernung wurde bei 7 Patienten und eine totaleinzeitige bei zwei durchgeführt. 24 Fälle wurden ohne vorhergehende Operation strahlentherapeutisch behandelt.
Die durchschnittliche Lebenserwartung lag bei 8,4 Jahren nach der Entfernung der Schilddrüse.

Histologie der vor 1970
operierten Fälle

Abb. 23

Fallzahl: 157

Papillär gesamt	19,9 %	Follikulär ges.	50,6 %
rein papillär	17,9 %	rein follik.	17,3 %
papillär gemischt	1,9 %	foll. gemischt	33,3 %

nicht differenziert	29,9 %
Hürthle-Onkoz.	0,6 %
anaplastisch	10,2 %
Sarkom	8,3 %
medullär	3,8 %
Metastasen	7,0 %

Die Histologie zeigt im Vergleich zum gesamten Patientengut einen verringerten Anteil der papillären und papillär gemischten Tumore. Die gesamten follikulären Karzinome differieren demgegenüber um nur etwa 2 %. Wobei aber die Diagnose follikulär gemischtes rund 1/3 mal öfter gestellt wurde. Dies ist ein erster Linie auf die wuchernde Struma-Langhans zurückzuführen. Rein follikuläre Tumore kamen mit 17,3 % um rund 6 % weniger häufig vor. Der Anteil der nicht differenzierten Geschwülste ist mit beinahe 30 % hoch. Dies ist auf das Sarkom, dem anaplastischen Tumor und den Metastasen in die Schilddrüse zurückzuführen.
Eine Jodidbestrahlung wurde nur bei speichernden Metastasen oder Rezidiven durchgeführt: bei 107 Patienten wurde nur percutan bestrahlt, bei 44 sowohl percutan alsauch mit ^{131}J, und bei 15 Patienten nur mit Jodid (26 ohne Angaben).
- 41 Patienten, von denjenigen die nur percutan bestrahlt wurden, leben heute noch 38,3 %. Dies ist

mehr als das Mittel aller vor 1970 operierten. Die gleiche Anzahl, nämlich 41, wiesen Rezidive bzw. Metastasen auf. Bei den verstorbenen Patienten ergab sich eine durchschnittliche Überlebenszeit von 7,1 Jahre.

- Beide Strahlentherapiemöglichkeiten wurden angewandt bei Auftreten von speichernden Tochtergeschwülsten (81,8 %) und während einer Übergangsphase bei der Therapieumstellung. Von dieser Patientengruppe leben heute nur noch neun. Die verstorbenen Patienten hatten eine Überlebensrate von 9,3 Jahre.
- 15 Patienten wurden lediglich mit Jodid bestrahlt.

Von ihnen wiesen 12 Metastasen oder Rezidive auf. Von 108 Malignom-Patienten lagen Unterlagen über die Substitution vor. 98 von ihnen nahmen ein T 3 - Medikament in einer Dosis von 20 - 150 y regelmäßig ein (90,7 %). 19,3 % oder 15 Patienten wurden auf ein T 4 und 5,6 % (6 Pat.) auf ein Mischpräparat im Rahmen der Nachsorge umgestellt. Jeweils 4,6 % nahmen nur ein T 4 oder ein Mischpräparat ein.

a_1.) 56 Patienten die vor dem 1.1.1970 erstoperiert wurden, lebten zu Beginn 1982 noch. Das Verhältnis weiblich zu männlich ist 2,5 : 1 (40 : 16). Vergleicht man diese Angabe mit dem Verhältnis aller bis 1970 operierten Patienten (siehe S. 44), so erkennt man, daß der Verlauf bei Frauen sich etwas günstiger darstellt. Auffallend ist der relativ hohe Anteil jüngerer Menschen (durchschnittl. Alter 39,7 J.). Gruppiert man die 56 Patienten nach dem Alter, in solche die jünger und solche die älter als 40 Jahre sind, so ergibt sich ein Verhältnis von 1 : 1. Wobei aber

bei den Männern 62,4 % jünger als 40 sind, während es bei den Frauen nur 45 % sind.

	≤40	>40	gesamt
weiblich	18	22	40
männlich	10	6	16

Bei den 56 Patienten sind die nicht differenzierten Tumore selten. Analog dazu findet man bei den bisher verstorbenen und vor 1970 operierten Patienten relativ viele nicht differenzierte Tumore. Sarkome und Metastasen wurden nicht gezählt. Die differenzierten Karzinome haben annähernd die gleichen %ualen Anteile wie das gesamte Patientengut (552).
26 der 56 lebenden Patienten litten seit ihrer Operation an Komplikationen in Form von Rezidiven, Metastasen etc. Auffällig ist, daß neben der strahlentherapeutischen Behandlung bei 19 Patienten (73 %) weitere Operationen durchgeführt wurden. Bei den Patienten unter 40 Jahre waren es sogar 10 von 12 (83,33 %).
Bei 39 der 56 Patienten lag ein TNM-Stadium vor. Dabei kamen auf das T_0-Stadium 12,8 %, auf das T_{1-2}-Stadium 51,3 % und auf das T_{3-4}-Stadium 35,9 %. Dies bedeutet eine Verschiebung hin zu den kleineren Tumoren. In 30,8 % war ein Lymphknotenbefall und / oder Metastasen manifest. Hier überwiegten die rein papillären Karzinome. Der Verlauf bei papillären Tumoren ist allgemein günstiger, sie können ein T_{3-4}-Stadium und einen Lymphknotenbefall bzw. - wenn auch nicht so oft - Metastasen aufweisen. Dagegen findet man bei den follikulären Tumoren vorallem T_0 bis T_2 große Geschwülste. Eine Beteiligung der Lymphknoten bzw. Metastasen konnte nur in 2 Fällen beobachtet werden. Nicht differenzierte Tumore kamen im T_2 bis T_4 Stadium vor. Das Hürthle-Onkozytom wies als einziges mit einem $T_4N_1M_0$-Stadium ein Übergreifen auf.

a_2.) Betrachtet man nun die 136 verstorbenen Patienten, die vor dem 1.1.1970 erstoperiert wurden, so liegt die durchschnittliche Überlebensrate bei 7,8 Jahre. Sie steigt bei den Malignom-Patienten, die nach 1970 noch behandelt wurden auf 13 Jahre. Die Geschlechtsverteilung ist 1,83 : 1 (88 : 48). Das durchschnittliche Alter entspricht mit 51,9 Jahre nahezu dem aller Patienten. Während das Manifestationsalter bei den Patienten die vor 1970 verstorben sind bei 53,9 Jahren liegt, sank es bei denen die danach verstorben sind auf 49,1 Jahre. Der Anteil der Über-40-Jährigen fiel hierbei von 86 % auf 73,5 %.

Die differenzierten Tumore haben im Vergleich zur Gesamthistologie einen gleichmäßig verringerten Anteil von zusammen 53,4 %, der zugunsten der nicht differenzierten Geschwülste geht (46,6 %). Dieser hohe Wert ist primär auf das anaplastische Karzinom, das Sarkom, und auf Metastasen zurückzuführen. Bei den Patienten, die eine Überlebenszeit von mehr als 10 Jahre aufweisen, zeigt die Histologie einen auf 40 % gestiegenen papillären Anteil, während die follikulären Tumore sich nur geringfügig verändert haben.

89,6 % der 136 verstorbenen Patienten wiesen bei Nachuntersuchungen Rezidive bzw. Metastasen auf. Letztere kamen vorwiegend bei follikulären Karzinomen sowie bei den meisten nicht differenzierten Tumoren vor. Rezidive sind dagegen bei subtotaler Operationstechnik häufiger; bei der Tumorteilentfernung sind sie nahezu obligat. In 39,5 % wurden weitere Operationen notwendig.

Aussagen in Bezug auf das TNM-Stadium können erst nach 1970 gemacht werden. Für diese Fälle läßt sich feststellen, daß auf das T_0-Stadium 7,1 %, auf das T_{1-2}-Stadium 32,1 % und auf das T_{3-4}-Stadium 60,8 % entfielen.

57 % hatten ein N_1- und / oder M_1-Stadium. Davon kamen allein auf die gesamten follikulären Karzinome 46,6 %. Von den darin enthaltenen 32,1 % follikulär gemischten Tumoren, entfielen auf die wuchernde Struma Langhans rund 2/5.
Die nicht operierten Schilddrüsen-Karzinom-Patienten kennzeichneten sich in der Mehrzahl durch einen foudroyanten Verlauf.

b.) Nach dem 1.1.1970 erstoperierte Patienten

Von den 350 Malignom-Patienten, die nach diesem Termin operiert wurden, lebten zu Beginn 1982 noch 293 (83,7 %). Wie bereits erwähnt, sind in den letzten Jahren viele Frauen an einem Schilddrüsentumor erkrankt. Das durchschnittliche Alter liegt bei 51,2 Jahre. Bei Männern ist es mit 54 Jahre etwas höher als bei Frauen (50 J.). 23,1 % dieses Patientengutes sind zum Zeitpunkt ihrer Operation unter 41 Jahre gewesen:

	≤40		>40	
männlich	20	5,7 %	77	22,0 %
weiblich	61	17,4 %	192	54,8 %

Die histologische Verteilung gibt die folgende Abbildung wieder:

Histologie der nach dem 1.1.1970 operierten Fälle
Abb. 24

Papillär gesamt	38,2 %	Follikulär gesamt	48,4 %
rein papillär	28,0 %	rein follikulär	26,5 %
papillär gemischt	10,3 %	foll. gemischt	22,0 %

nicht differenzierte Tumore	12,0 %
Hürthle-Onkozytom	3,7 %
anaplastischer Tumor	4,0 %
Sarkom	0,6 %
medulläres Geschwulst	2,8 %
Metastasen	0,3 %

Vergleicht man diese Angaben mit denen vor 1970 operierten Patienten, so erkennt man, daß die gesamten papillären Karzinome zugenommen haben, während die follikulären und die nicht differenzierten Tumore sich verringert haben. Die anschließende Abbildung zeigt die Entwicklung im Einzelnen:

Die Entwicklung der histologischen Formen
Block 1: 1951-1969 Block 2: 1970-1982

Abb. 25

Bezieht man die Histologie auf die Patientengruppe unter 40 Jahre, so kommen auf die gesamten papillären Karzinome 50,8 %, auf die follikulären nur 44,3 % und auf die nicht differenzierten Tumore 4,9 %. Es sind 3mal mehr Frauen in diesem Alter betroffen als Männer, was in erster Linie auf die differenzierten Karzinome zurückzuführen ist. Von den nicht differenzierten Tumore wurden lediglich das medulläre Geschwulst und das Hürthle-Onkozytom gezählt. Bei den unter-30-jährigen Malignom-Patienten war der papilläre Anteil 54 % - davon kamen auf das rein papilläre Geschwulst 45,9 % -, der follikuläre Anteil 43 % und der medulläre 3 %.

Im Vergleich dazu sind bei den Patienten über 40 Jahre die papillären Werte niedriger (33,7 %) und die follikulären erhöht (52,4 %). Die nicht differenzierten Tumore machten 13,8 % aus. Die Geschlechtsverteilung ist 2,5 : 1.

Im Rahmen der TNM-Klassifizierung kamen auf das T_0-Stadium 6,8 %, auf das T_{1-2}-Stadium 40,4 % und auf das T_{3-4}-Stadium 52,7 %. In 15,1 % waren die Lymphknoten mit befallen, in 10,5 % lagen Metastasen vor und in 8,7 % lag ein N_1M_1-Stadium vor (Abb.).

	N_1	M_1	N_1M_1
Papillär ges.	17,1 %	2,2 %	4,5 %
Follik. gesamt	13,5 %	13,5 %	10,0 %
Nicht diff. T.	12,5 %	0,0 %	17,5 %

Eine Beteilung der Lymphknoten bzw. lokale oder Fernmetastasen waren bei jüngeren Patienten weniger vorhanden.

Vergleich zwischen Histologie und TNM-Stadium der nach 1969 operierten Patienten

Abb. 26

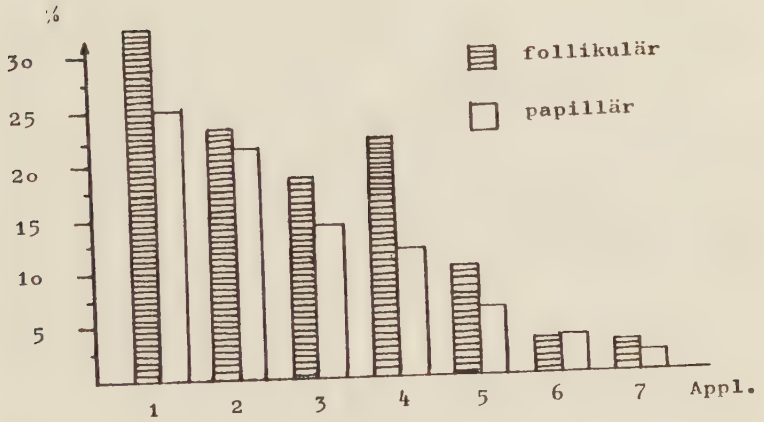
		T_0	T_{1-2}				T_{3-4}			
	unbek.	$T_0N_0M_0$+	$T_2N_0M_0$	$T_2N_1M_0$	$T_2N_0M_1$	$T_2N_1M_1$	$T_4N_0M_0$	$T_4N_1M_0$	$T_4N_0M_1$	$T_4N_1M_1$
rein papillär	14	9	35	1	1	0	18	14	2	4
pap. gemischt	3	2	11	1	0	0	10	7	0	2
rein follikulär	8	7	29	4	6	0	15	11	5	8
foll. gemischt	16	0	15	2	5	1	16	7	7	8
Hürthle-Onkoz.	3	2	4	0	0	0	4	0	0	0
anaplastisch	5	0	0	0	0	0	2	4	0	3
Sarkom	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Medullär	1	0	3	0	0	0	2	1	0	2
Metastasen	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

+Den Stadien $T_0N_1M_0$, $T_0N_0M_1$ und $T_0N_1M_1$ konnten keine Patientenunterlagen zugeordnet werden.

- 48 -

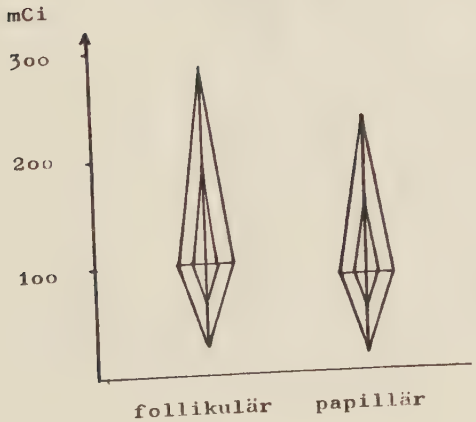
Anzahl der Radiojodtherapien

Abb . 27



^{131}J-Gesamtdosis

Abb. 28



Die Operationstechniken verteilen sich folgendermaßen:

total-2-zeitig	total-1-zeitig	sub-total	sonstige	unbekannt
41,3 %	24,8 %	26,2 %	3,7 %	4,6 %

Dabei fielen 69,3 % der bekannten Operationsarten auf die totale Strumektomie.
Die strahlentherapeutische Behandlung differenzierter Karzinome wurde mit ^{131}J durchgeführt. Die Abbildungen 27 und 28 zeigen die angewandten mittleren Strahlungsmengen und die Anzahl der notwendigen Sitzungen. 14,3 % hatten bei der letzten Kontrolle eine Speicherung von mehr als 2 %. In dieser Angabe sind 2,3 % mit einer Speicherung von 10 % und mehr enthalten.

1- bis 10-Jahres-Überlebenszeit
der nach 1969 operierten Patienten
Abb. 29

in Prozent

nach	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre
Papill. ges.	94,8	93,3	91,8	90,3
rein papil.	94,9	94,9	93,9	91,8
pap. gem.	94,5	88,9	86,1	86,1
Follik. ges.	95,9	89,4	85,3	84,7
rein foll.	95,7	88,1	87,1	87,1
foll. gem.	96,1	90,9	83,1	81,8
Nicht diff.	88,1	71,4	69,0	69,0
Hürthle-O.	99,2	99,2	84,6	84,6
anaplast.	78,5	42,8	42,8	42,8
medullär	100,0	100,0	90,0	90,0

Insgesamt wurden 92,5 % aller bekannten bestrahlten Schilddrüsen-Karzinom-Patienten mit ^{131} J behandelt, wobei rund 3/4 von ihnen nur einer Radiojodtherapie unterzogen wurden. In 44 Fällen (nichtspeichernde Metastasen) war eine zusätzliche externe Bestrahlung indiziert. Bei 38 Patienten wurden weitere Operationen durchgeführt. Bis 1975 wurden vereinzelt noch Patienten mit einem differenzierten Tumor ausschließlich percutan bestrahlt.
Von denjenigen Patienten die nur mit ^{131} J behandelt worden sind, lebten zu Beginn 1982 noch 92,8 %.
Das Hürthle-Onkozytom wurde in 72,7 % mit ^{131} J behandelt, in 18,2 % wurde darüberhinaus extern bestrahlt bzw. wurde nochmals operiert. Ein Patient wurde nur percutan behandelt.

Beim anaplastischen Tumor konnte nur in 38,5 % der Fälle mit der externen Bestrahlung allein therapiert werden. In 46,15 % wurde außerdem noch eine Radiojodbehandlung durchgeführt und oder oder erneut chirurgisch interveniert.
Das medulläre Geschwulst wurde in 66,67 % mit ^{131} J behandelt, in 25 % extern bestrahlt und in 8,3 % wurde eine Mehrfachtherapie angewandt.
Insgesamt wurde bei den nicht differenzierten Tumoren in 73,6 % percutan behandelt.

Die Substitution der differenzierten Karzinome erfolgt in den ersten beiden Jahren mit T 3. Zum 1.1.1982 nahmen 86,5 % der Patienten ein solches Medikament ein. 22,1 % von ihnen davon jedoch länger als 24 Monate. 9,6 % wurden auf ein T 4 - Präparat umgestellt, 3,9 % auf ein Mischpräparat.
Patienten mit nicht differenzierten Tumoren bekommen in Tübingen ein T 4 - Präparat. Dies war in 87,7 % der Fall. Ein Mischpräparat wurde in 9,6 % verschrieben.

Verlauf der nach 1969 operierten Patienten
bei denen Rezidive und / oder Metastasen
behandelt wurden

Vorkommen von Rezidive bzw. Metastasen

Abb. 30

Spalte a: %uale Häufigkeit zur Gesamtzahl
Spalte b: Auftreten von Rezidive / davon verstorben
Spalte c: Auftreten von lokalen Metastasen / davon verstorb.
Spalte d: Fernmetastasen / davon verstorben
Spalte e: lokale und Fernmetastasen / davon verstorben
Spalte f: Rezidive und Metastasen / davon verstorben

Spalte: a	b	c	d	e	f	
17,3	4/2	5/1	7/2	0/0	1/1	rein papillär
25,0	3/0	2/1	2/1	0/0	2/1	pap. gemischt
35,5	3/0	6/0	18/8	4/2	2/2	rein follikulär
37,6	2/0	0/0	24/11	1/0	2/2	foll. gemischt
30,7	1/0	0/0	2/1	0/0	1/1	Hürthle-Onk.
57,1	1/1	1/1	5/2	0/0	1/1	anaplastisch
100,0	1/1	0/0	1/1	0/0	0/0	Sarkom
50,0	2/0	1/0	2/1	0/0	0/0	medullär
100,0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	Metastasen

Überlebensraten der Patienten mit Rezidiven / Metastasen

nach	1 Jahr	3 Jahre	5 Jahre	10 Jahre	
papillär	70,6	70,6	64,7	64,7	%
pap. gemischt	90,0	80,0	70,0	70,0	%
follikulär	91,2	70,6	67,6	64,7	%
foll. gem.	90,3	77,4	61,3	61,3	%
Hürthle-O.	50,0	50,0	-,-	-,-	%
anaplast.	87,5	25,0	25,0	25,0	%
Sarkom	50,0	50,0	-,-	-,-	%
medullär	100,0	80,0	80,0	80,0	%
Metastasen	-,-	-,-	-,-	-,-	%

in Prozent

Die Prognose bei den differenzierten Karzinomen ist günstig. Nur bei Auftreten von Metastasen bzw. Rezidiven sinkt diese (Abb. 30). Die Überlebensrate beim anaplastischen Tumor ist immer noch nicht zufriedenstellend, obwohl eine Besserung erkennbar ist. Eine Radiojodbehandlung bei Metastasen wurde bei 74 Patienten durchgeführt, in 36 Fällen wurde extern bestrahlt. Zusätzlich wurde 27 mal chirurgisch interveniert.

b_1.) Die durchschnittliche Überlebenszeit der 57 verstorbenen Malignom-Patienten beträgt 3 Jahre. Sie zeigten folgende histologische Verteilung: ges. follikulär 48,1 %, ges. papillär 23,1 %, nicht diff. 23,1 % - davon anaplastisch 13,5 % -. Von den vertorbenen Patienten fallen in die Kategorie unter 41 Jahre lediglich drei:

Eine 33jährige Frau wurde 1970 subtotal operiert. Sie wies ein $T_4N_1M_1$-Stadium auf. Die erste szintigraphische Kontrolle ergab eine Restschilddrüse von 35 %. Es traten rasch weitere lokale und Fernmetastasen dieses follikulären Tumors auf. Sie vertarb innerhalb des ersten Jahres.

Bei der anderen Patientin, 39 Jahre, lag ebenfalls ein follikuläres Karzinom vor. Das Stadium ist unbekannt. Sie wurde 1975 totaleinzeitig operiert, verweigerte aber eine strahlentherapeutische Behandlung. Nach Auftreten von Fernmetastasen ist sie nach 3 Jahren verstorben.

Der dritte Patient war ein 28jähriger Mann. Er wurde 1971 totalzwiezeitig operiert. Das Langhans-Struma hatte ein $T_4N_0M_0$-Stadium. Trotz weiterer Operationen, intensiver Bestrahlung und medikamentöser Behandlung konnten weitere Rezidive nicht beherrscht werden. Er verstarb nach 7 Jahren.

Bei den älteren Patienten steigt die Wahrscheinlichkeit des Übergreifens des Tumors.

Von den 54 verstorbenen Über-40-Jährigen wiesen nur 6 weder ein Rezidiv oder eine Metastase auf. 65,4 % hatten eine Metastase zum Zeitpunkt der Operation oder später, 25 % ein Rezidiv, das isoliert oder in Verbindung mit anderen Komplikationen aufgetreten sein konnte. In 76,5 % lag ein T_4-Stadium vor. Das $T_4N_1M_1$-Stadium kam dabei in 47,8 % vor. Auf die gemischten differenzierten Formen kamen etwa knapp die Hälfte. Demgegenüber kennzeichnete sich der T_{1-2}-Tumor durch eine überwiegend follikuläre Histologie.
Das durchschnittliche Alter dieser 57 Patienten lag bei 56,7 Jahre. Die Geschlechtsverteilung ist 1,11 : 1.

b_2.) Bei den 293 lebenden Patienten ist der feminine Anteil 3,4mal höher als der maskuline. Das mittlere Manifestationsalter liegt bei 48,7 Jahre. 79,8 % der Patienten fühlt sich wohl, es traten keine Komplikationen auf. 12 Patienten bekamen Rezidive, 48 haben Metastasen und ein Patient hat ein Rezidiv und eine Knochenmetastase. Während der follikuläre Anteil nahezu dem aller nach 1969 operierten Patienten entspricht, sind in 39,3 % papilläre Strukturen nachweisbar. Dabei kamen auf die rein papillären Karzinome 30,7 % und auf die papillär gemischten 8,5 %. Bei den nicht differenzierten Tumore waren vorallem das Hürthle-Onkozytom und das medulläre Geschwulst vertreten. Insgesamt machten sie 9,55 % aus.
Alle nach 1969 Operierten mit einen T_0-Stadium leben noch. Von denjenigen mit einem T_{1-2}-Stadium sind es 81,5 % und bei denen mit einem T_{3-4}-Stadium 57,8 %. Die Tumorzuordnung ergab für das T_0-Stadium 8,3 %, für das T_{1-2}-Stadium 42,3 % und für das T_{3-4}-Stadium 49,3 %.
In dieser Patientengruppe wurde in 87,5 % eine totale Strumektomie durchgeführt.

IV. Diskussion

Die Geschlechtsverteilung charakterisiert sich am Tübinger Strahleninstitut durch eine Zunahme des femininen Anteils. Die Arbeit von Manolakis 1963 (65) gab eine Relation weiblich zu männlich von 1,4 zu 1 an. Bis 1974 (Rooschütz (87) sind 1,97mal mehr Frauen an einem Schilddrüsentumor erkrankt. In dem Zeitraum von 1970 bis 1982 stieg das Verhältnis auf 2,71 : 1.
Für alle Patienten von 1951 bis 1982 ergab sich eine Beziehung von 2,40 : 1.

Geschlechtsverteilung in der Bundesrepublik
weiblich : männlich

Tübg 82	Mnch 80	Frbg 80	Bonn 81	Köln 81	Ffm 80
2,4 : 1	2,4 : 1	2,8 : 1	2,4 : 1	2,6 : 1	3 : 1

Das Manifestationsalter der Malignom-Patienten ist im Vergleich zu der Arbeit von 1974 nahezu gleich geblieben: Tübg'74 51,38 Jahre - Tübg'82 51,4 Jahre. Demgegenüber betrug das Durchschnittsalter in der Reihe von 1963 64,5 Jahre. Die Untersuchung an der Mayo-Klinik (USA) kennzeichnete sich durch ein mittleres Alter von 42 Jahre. Franssila (Finnland) gab 49 Jahre, Beaugié (Frankreich) 47 Jahre und Krisch 52 Jahre an (6). Die Abb. 34 gibt die entsprechenden Daten aus aktuellen Untersuchungen der BRD wieder.

Der kalte Knoten stellte in dieser Untersuchung in 55,9 % die Operationsindikation dar. Die entspricht etwa den Angaben der nuklearmedizinischen Abteilung der Universität Hannover mit 60,26 %. Dieses Institut gab in

Verhältnis weiblich zu männlich im Vergleich zur Histologie

Abb. 33

	Tüb 82	Tüb 74	Frb 8o	Ffm 8o	Mnz 8o	Mün 8o	Wzb 8o
Papillär	2,77:1	2,5 :1	2,3 :1	4,16:1	3,17:1	1,o8:1	4,7 :1
Pap. gem.	2,55:1	-	2,3 :1	-	-	-	-
Follikul.	3,o :1	2,1 :1	4,7 :1	2,3 :1	3,76:1	1 :1	2,6 :1
anaplast.	1,36:1	1,45:1	1,8 :1	2,36:1	1,25:1	1,2 :1	2,3 :1
medullär	1,38:1	-	1,5 :1	3,5 :1	1,o :1	-	-

Durchschnittsalter in Bezug zur Histologie

Abb. 34

		Tüb 82	Tüb 74	Frb 8o	Mnz 8o	Wzb 8o	
Papillär weibl.		44,8	46,6	45,1	43,o	45	Jahre
männl.		46,3	46,9	49,6	39,o	48	Jahre
Pap. foll.	w	5o,1	-	51,8	-	-	Jahre
	m	55,6	-	48,4	-	-	Jahre
Follikulär	w	52,o	5o,1	54,9	49,5	48	Jahre
	m	5o,o	48,8	56,8	59,4	47	Jahre
anaplastisch	w	57,1	58,8	63,5	7o,1	61	Jahre
	m	58,3	58,3	6o,2	65,o	61	Jahre
medullär	w	47,3	-	48,2	-	-	Jahre
	m	5o,4	-	59,3	-	-	Jahre

	Tüb 82	Bonn 8o	
Papillär gesamt	46,6	44	Jahre
Follikulär gesamt	5o,5	49	Jahre
Nicht differenziert	55,3	58	Jahre

in 88,91 % totale Thyroidektomien an, während in Tübingen seit 1970 die Schilddrüse in 69,3 % der Fälle völlig entfernt wurde. Bonner Untersuchungen gaben einen Wert von 41 % an.

Die Abb. 35 gibt die prozentuale histologische Verteilung wieder. Die Tübinger Werte zeigen eine überproportionale Zunahme der papillären Tumoren von 12 % auf 32,4 %. Betrachtet man nur die letzten 12 Jahre (Abb. 24), so kommen den papillären Karzinomen sogar 38,2 % zu. Damit stellen sie einen Mittelwert im Vergleich zu anderen Arbeiten dar. Die Geschlechtsverteilung mit 2,77 : 1 kommt dem von Duncan (26) angegebenen Mittel von 2,4 : 1 nahe. Das Manifestationsalter (Abb. 34) gibt Werte unter 50 Jahre an. Die Altersverteilung entspricht den Literaturangaben (7,11,36), wobei die Arbeiten von Würzburg und Frankfurt, ebenso wie die eigenen Darstellungen einen Anhäufung der papillären Malignom-Fälle um das 30ste Lebensjahr angeben. Das papilläre Geschwulst wird relativ spät erkannt. Zu seinen Eigenschaften gehört es erst vorwiegend im Spätstadium auf die regionären Lymphknoten überzugreifen. Fernmetastasen bilden sich meist sekundär. So liegen sie insgesamt in nur ca. 9 % vor. Die Radiojodtherapie zeigt hier die besten Ergebnisse. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 94 %. Sie sinkt um etwa 1/3 bei Vorliegen von Metastasen, wobei speichernde Fernmetastasen eine etwas günstigerer Porgnose zulassen. Bei jüngeren Menschen mit papillären Karzinomen ist ein Übergreifen seltener, der Verlauf insgesamt günstiger. Die gesamten papillären Karzinome haben eine durchschnittliche Überlebenszeit von 10,03 Jahre.

Häufigkeit der histologischen Typen des Schilddrüsenkarzinoms in verschiedenen Statistiken

Abb. 35

in Prozent

	Tübg 82	Tübg 74	Tübg 63	Frbg 8o	Mnz 8o	Hann 8o	Mnch 8o	Köln 81	Wrzb 8o	
Papil. ges.	32,4	2o,4	14	31	43,1	-	31,7	53	3o	%
rein pap.	24,8	-	-	17	-	35,5	-	-	-	%
pap. gem.	7,6	-	-	14	-	8,8	-	-	-	%
Follikulär	48,o	43,8	44	48	35,6	48,2	5o,4	37	46	%
nicht diff.	19,5	23,9	49	16	-	-	-	-	-	%
anaplast.	6,5[+]	-	-	-	9,8	1,9	14,8	-	13	%
medullär	3,8	4,4	-	3	4,9	3,6	2,1	-	5	%

	Finnland Franssila	USA Cady	Schweden Jereb	USA Woolner	Schweiz Heitz	Schweiz Neracher	
Papillär	43,4	58	58	62,3	25	33,4	%
Follikulär	26,3	24	19	17,6	4o	33,6	%
Medullär	4,4	3	7	6,5	2	3,1	%
Anaplast.	25,3	15	16	13,6	25	23,8	%

[+] Rechnet man die Sarkome zu den anaplastischen Tumoren erhält man 9,5 %.

5-Jahres-Überlebensraten in Prozent

Abb. 36

	Tübingen 1982		Tübingen 1975	Tübingen 1963
	1970-82	1951-82	1962-74	1951-63
Papillär	91,8 %	90,3 %	74 %	14 %
Follikulär	85,3 %	84,9 %	59 %	27 %
anaplastisch	42,8 %	19,4 %	15 %	14 %

a.) national

	München 1980	Köln 1981	Bonn 1980
Papillär	ca. 90 %	mind. 75 %	ca. 80 %
Follikulär	ca. 75 %	mind. 78 %	ca. 76 %
anaplastisch	ca. 35 %	-	ca. 18 %

b.) international

	USA	Finnland	Frankreich	Japan
	Eisenberg	Franssila	Lacour	Fujimori
Papillär	84 %	76 %	85 %	88 %
Follikulär	69 %	48 %	85 %	84 %
Entdifferen.	10 %	10 %	4 %	1 %

c.) unter Berücksichtigung von Metastasen

		Tübingen 82	Freiburg 80
Papillär	mit Meta.	65 %	30 %
	ohne Met.	94 %	97 %
Follikulär	mit M	67 %	50 %
	ohne	87 %	85 %
Papillär gem.	mit	70 %	-
	ohne	86 %	55 %
anaplastisch	mit	25 %	unter 10 %
	ohne	42 %	
medullär	mit	80 %	50 %
	ohne	90 %	

Die papillär gemischten bzw. papillär follikulären Tumore haben seit 1970 einen Anteil von 10,3 %. Seit 1951 machen sie 7,6 % aus. Die Abb. 35 zeigt, daß die Angaben um 10 % schwanken. Die Geschlechtsverteilung ist der Abb. 33 zu entnehmen. Das Manifestationsalter liegt zwischen 48 und 55 Jahre. Dieser Tumor kennzeichnet sich durch die nicht papillären Strukturen. Die Ergebnisse liegen zwischen denen der papillären und follikulären Karzinomen.

Die follikulären Karzinome kommen in Kropfendemiegebieten am häufigsten vor. In München machen sie 50 % aus und in Freiburg 48 %. Die Tübinger Werte stiegen um 4 % von 44 % (1963) auf 48 % (1982). Die Geschlechtsverteilung und das Durchschnittsalter sind den entsprechenden Tabellen zu entnehmen. Die Verteilung des Manifestationsalters zeigt neben einer Zunahme um das dreissigste Lebensjahr einen Anstieg bis um das 6o. Lebensjahr. Das durchschnittliche Alter liegt über 5o Jahre. Der Zuwachs des femininen Anteils am Tübinger Strahleninstitut ist bei den follikulären Tumoren am größten. Diese Karzinome haben im Vergeich zu den papillären einen etwas ungünstigeren Verlauf. Dies entspricht den meisten Untersuchungen (Abb. 36). Eine Beherrschung der manifest gewordenen Metastasen gelingt nicht so oft. Trotzdem sind die Behandlungsergebnisse nach Einführung der Radiojodtherapie deutlich besser geworden. Die 5-Jahres-Überlebensrate stiegt in Tübingen von 1974 59 % auf heute 85,3 %. Follikuläre Tumore ohne Metastasen haben in Tübingen eine 5-Jahres-Überlebensrate von 87 %, in Freiburg 85 %.

Der jährliche Anteil der nicht differenzierten Tumore ist mit 3,8 Fällen in den letzten Jahrzehnten etwa gleich

geblieben. Da die Anzahl der Malignom-Fälle insgesamt zugenommen hat, ist der prozentuale Anteil von ca. 30 % auf heute 12 % gesunken. Die Prognose dieser Geschwülste liegt deutlich unter derjenigen der differenzierten Tumore.

Der Anteil des anaplastischen Tumors sank von 10,2 % bis 1970 auf 4 % danach. Die meisten Angaben zu diesem Geschwulst schwanken zwischen 10 und 15 %. Der weibliche Anteil ist wie bei den meisten nicht differenzierten Tumoren geringer. Rooschütz gab ein Verhältnis von 1,45 : 1 an, das nur wenig von dem jetztigen Ergebnis von 1,36 : 1 abweicht (Abb. 33). Das Manifestationsalter liegt über 55 Jahre. Diese Veränderungen metastasieren früh, was die Prognose erheblich beeinflußt. Die 5-Jahres-Überlebensrate konnte von 14 % (1963) auf heute 42,8 % gesteigert werden. Die Sterblichkeit innerhalb des ersten Jahres ist am höchsten, was sich in der Überlebensdauer von 2,55 Jahre niederschlägt.

Die Angaben zu dem medullären Tumor schwanken um die 5 %. (Abb. 35). Die Geschlechtsverteilung wird mit 1 bis 1,5 : 1 angegeben. Die Angabe von Duncan (26) in Bezug auf das Manifestationsalter (" a mean age of 49 years") spiegelt sich in der Freiburger und in der eigenen Untersuchung wieder. In 2 Fälle liegt eine familiäre Komponente vor. Die Überlebenszeiten variieren aufgrund der geringen Fallzahl deutlich. Sie liegen aber über den Werten für den anaplastischen Tumor. Die 3-Jahres-Überlebensrate liegt bei 73 % bezogen auf den Zeitraum von 1951 - 1982.

Der Anteil des Hürthle-Onkozytoms liegt unter 5 %. Das mittlere Alter beträgt 68,8 Jahre. Frauen sind 4,6mal häufiger betroffen als Männer. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 85 % seit 1970. Bei Diag-

nostik von Metastasen sinkt diese auf 50 %. Dieser Tumor wurde bisher noch nicht in anderen Untersuchungen getrennt aufgeführt.

V. Zusammenfassung

Die Grundlage dieser Arbeit stellten die Unterlagen der am Strahleninstitut in Tübingen seit 1951 behandelten Patienten mit einer Struma maligna dar. Diese Untersuchung kam zu folgenden Ergebnissen:

Die Geschlechtsverteilung kennzeichnet sich durch ein Verhältnis weiblich zu männlich von 2,4 : 1. Das Patientengut lies eine Zunahme der weiblichen Malignom-Patienten erkennen (s.S. 15). Diese Relation im Gesamten und bezogen auf die histologischen Arten entspricht weitgehenst den Literaturangaben.
Die Anzahl der jährlichen Strumaoperationen hat in den 10 Jahren von 1970 bis 1980 um 300 % zugenommen. Diese Entwicklung ist primär auf die differenzierten Karzinome zurückzuführen. Patienten mit einem nicht differenzierten Tumor kommen im Mittel mit 3,8 Fällen / Jahr vor. Dieser Wert ist seit 1960 konstant.
Die Kropfhäufigkeit im Raume Tübingen kennzeichnet die histologische Verteilung: die follikulären Karzinome sind mit 48 % am häufigsten. Auf die papillären Tumore entfielen 32.4 % (s.S. 19 ff), während auf die übrigen Geschwulste 19,5 % kamen.
Bei den papillären Karzinomen ist das mittlere Manifestationsalter mit 46,6 Jahren rund 4-5 Jahre niedriger als bei den follikulären. Die Altersverteilung läßt erkennen, daß über 50 % der Unter-30-Jährigen an einem papillären Tumor erkrankt sind. Die nicht differenzierten Krebse weisen demgegenüber ein durchschnittliches Alter von 55,3 Jahre auf. Die Spanne reicht hier vom medullären Tumor mit 48,6 Jahre bis zum Hürthle-Onkozytom mit 68,8 Jahre.
Die spezifische Geschlechtsverteilung schwankt bei den

differenzierten Karzinomen um 2,5 zu 1 (weiblich zu männlich). Bei den übrigen Tumoren erhält man insgesamt eine Relation von 1,3 zu 1, wobei beispielsweise beim Hürthle-Onkozytom in über 80 % Frauen betroffen sind, während beim Sarkom sie nicht einmal 50 % ausmachen.

Die Entwicklung der histologischen Formen in den letzten 12 Jahren zeigt bei den papillären Karzinomen eine Zunahme um 93 %. Hierin sind die papillär gemischten Formen enthalten. Sie hatten bis 1970 einen Anteil von 1,9 %. Jetzt machen sie 10,3 % aus. Interessanterweise schwankte demgegenüber der follikuläre prozentuale Anteil bei den einzelnen Betrachtungen nur gering. Aufgrund der WHO-Klassifikation von 1974 wird heute der begriff "wuchernde Struma Langhans" nicht mehr verwendet. Dadurch sank der follikulär gemischte Anteil auf 22 % zugunsten der reinen Formen. Die nicht differenzierten Tumore hatten bis 1970 einen Anteil von knapp 30 %. In den letzten 12 Jahren machten sie exakt 12 % aus. Dieser Trend ist bei allen mit Ausnahme des Hürthle-Onkozytoms festzustellen. Früher wurde das Hürthle-Onkozytom nur zweimal diagnostiziert, seit 1970 ist der Anteil auf 3,7 % gestiegen. Wie erklärt sollte der Begriff Sarkom zugunsten des anaplastischen Tumors aufgegeben werden. Das entdifferenzierte Geschwulst macht heute nur noch 4 % aus. Dieser 6,2 %ige Rückgang ist damit zu erklären, daß dieser Tumor bislang einen Pool für die nicht differenzierten Formen darstellte. Erfreulicherweise sind Metastasen in die Schilddrüse in den letzten Jahren zu einer Rarität geworden.

Die TNM-Klassifizierung zeigt, daß die Schilddrüsenkarzinome relativ spät diagnostiziert werden. Dies gilt vorallem für die follikulären Karzinome. Sie charakterisieren sich weiter durch eine frühzeitige Streuung. Während papilläre Karzinome meist erst im T_{3-4}-Stadium vorwiegend auf die regionären Lymphknoten übergreifen, kommen bei den follikulären Karzinome häufiger Fernmetastasen vor.

Das durchschnittliche Alter liegt in aller Regel bei den Frauen etwas niedriger als bei den Männern. Der feminine Anteil bei den Unter-40-Jährigen hat sich in den letzten Jahren erhöht.
Das nach dem 1. Jan. 1970 eingeführte Therapieschema zeigt bessere Ergebnisse. Neben der totalen Strumektomie ist der Beherrschung eventuell vorhandener Metastasen bzw. Rezidive für den Therapieerfolg von Bedeutung.
Papilläre Karzinome haben aufgrund ihrer erwähnten Eigenschaften eine über 90 %ige 5-Jahres-Überlebensrate. Sie sinkt allerdings auf ca. 65 % bei Auftreten von Fernmetastasen und / oder Rezidiven. Die Bestrahlung mit ^{131}J zeigt somit bei diesen Tumoren die besten Erfolge.
Obgleich follikuläre Tumore nicht eine solch günstige Prognose zulassen, liegt überraschenderweise die 5-Jahres-Überlebensrate bei Vorhandensein von Metastasen etc. rund 3 % über der der papillären.
Speichernde Metastasen zeigen eine günstigere Prognose als nicht speichernde.
Für die übrigen Tumorformen ist ebenfalls eine Verbesserung im Verlauf zu erkennen, wobei hier jedoch die geringeren Fallzahlen zu berücksichtigen sind:
Das anaplastische Geschwulst kommt vorwiegend im $T_4N_1M_x$-Stadium vor. In über 30 % der Fälle werden Fernmetastasen postoperativ diagnostiziert. Insgesamt lagen in 42,3 % Metastasen vor. Der Verlauf dieser meist älteren Patienten wird durch das Vorhandensein von Metastasen bestimmt. Bei ihnen sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate auf 25 %. Weder eine Radiojodbehandlung, noch eine percutane Therapie zeigen hier gute Ergebnisse.
Der medulläre Tumor hatte bereits in der Vergangenheit von den nicht differenzierten Geschwulsten die günstigsten Prognosen. Obwohl Metastasen und Rezidive ähnlich häufig sind wie beim anaplastischen Tumor, haben wir bei dieser Patientengruppe eine 5-Jahres-Überlebensrate von 80 %. Der Anteil jüngerer Patienten ist hier hoch (mittleres Alter: 48,6 Jahre).

Vom Hürthle-Onkozytom sind vorwiegend Frauen betroffen. Das durchschnittliche Manifestationsalter liegt bei 68,8 Jahren. Die 5-Jahres-Überlebensrate stieg seit 1970 auf 84,6 % an. Lymphknotenbefall bzw. Metastasen zum Zeitpunkt der Operation sind selten. In 4 Fällen wurde im Rahmen der Nachuntersuchungen Rezidive bzw. Metastasen festgestellt; 2 Patienten sind innerhalb des ersten Jahres verstorben.

Es läßt sich somit feststellen, daß die totale Strumektomie die besten Erfolge zeigt. Die Bestrahlung mit ^{131}J ist unabhängig vom Patientenalter beim papillären Tumor am besten; insbesondere nach Beherrschung der in den ersten 2 Jahren manifest gewordenen Metastasen traten keine weiteren auf. Bei den follikulären Karzinomen ist der Behandlungserfolg nicht ganz so eindeutig. Das Hürthle-Onkozytom hat einen relativ benignen Charakter, während das anaplastische Geschwulst die Behandler nach wie vor vor Probleme stellt. Vorallem bei den nicht differenzierten Tumoren ist an eine weitere chirurgische Therapie zu denken.

Literaturverzeichnis

1 Anger K.,
Diagnostik und Thrapie der Struma maligna
aus "Medizinische Monatsschrift"
31. Jahrgang, Heft 1, 1977, S 17-22

2 Appaix A.,
Tumors of the Thyroid Gland
S. Karger Verlag
1966

3 Berblinger W., Dietrich A., Herxheimer G.,
Wegelin C. et al.
Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie
und Histologie
8. Band, S. 174-315

4 Benker G., Reinwein D.,
Schilddrüsenmalignome: Eine diagnostische und
therapeutische Herausforderung
Akt. Endokrin. 1: 1o3
1981

5 Berhoff M., Ungeheuer E.,
Muß der kalte Knoten weiterhin als absolute
Operationsindikation gelten?
Chirurg 5o, S. 222
1979

6 Biersack H.J., Vogt M., Helpap B. et al.
Zur Behandlung des Schilddrüsenkarzinoms
Dtsch. med. Wschr. 13, S. 39o
1981

7 Biersack H.J., Winkler C.,
Neue Aspekte in Diagnostik und Therapie des
Schilddrüsenkarzinoms
Schattauer Verlag 1982

8 Blondeau Ph.
La lobectomie totale unilatérale est-elle un
traitement chirurgical suffisant pour un nodule
thyroidien solitaire carcinomateux ?
67 malades opérés depuis 5 à 18 ans
Nouv. Presse Méd. 2583, 1977

9 Böcker Werner
Funktionelle Pathomorphologie der menschlichen
Schilddrüsentumoren
Fischer Verlag 1979

10 Bokelmann D., Dörr D., Linder F. et al.
Zur Pathologie und Therapie der Struma maligna
Dtsch. med. Wschr. 95, S. 666, 1970

11 Börner W., Eicher R., Reiners Chr. et al.
Zur Diagnostik und Therapie des Schilddrüsenmalignoms
Therapiewoche 28, S. 9271-9291, 1978

12 Börner W., Reiners Chr.
Die Aufgabe des Nuclearmediziners in der
Therapie des Schilddrüsenkarzinoms
Med. Klin. 76, S. 8o-87, 198o

13 Bubenhofer R., Hedinger Chr.
Schilddrüsenmalignome vor und nach Einführung
der Jodsalzprophylaxe
Schweiz. med. Wschr. 1o7, S. 733-741, 1977

14 Büchner F., Grundmann E.
Lehrbuch der speziellen Pathologie, S. 444-452
Urban & Schwarzenberger Verlag 1979

15 Buckwalter J. A., Thomas C. G.,
Selection of surgical treatment for well differenti
differentiated thyroid carzinoms
Ann. Surg. 176, S. 565-577, 1972

16 Byar D. P., Green S. B., Dar P. et al.
A prognostic index for thyroid carzinoma. A study
of the E.O.R.T.C. thyroid cancer cooperative group.
Europ. J. Cancer 15, S. 1o33-1o41, 1979

17 Cady B., Sedgwick C., Meissner W. et al.
Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer
Cancer (Philad.): 43:81o, 1979

18 Clark R. L., White E.C., Russel W.O.,
Total thyroidectomy for cancer of the thyroid:
Significance of intraglandular dissemination
Ann. Surg. 149, S. 858, 1956

19 Cox D.R.
Regression models and life tables
J. R. Stat. Soc. (B) 34, S. 187-22o, 1972

20 Crile jr. G., Hawk W.A.
Schilddrüsenkarzinome
Zbl. Chir. 99, S. 12o9-1214, 1974

21 Denoix P.
Principles of the TNM-classification
In: Hedinger Chr. E. (Ed) Thyroid cancer, S. 244-245

22 Denoix P.
Die Klassifizierung der malignen Tumoren nach dem TNM-System
Springer Verlag 197o

23 DeGroot L. J., Stanbury J. B.
The thyroid and its diseases
IV. Auflage, S. 666
John Wiley & Sons, New York, 1975

24 De Quervain F.
Die Struma maligna
Stuttgart: Enke 1941

25 Doerr, Seifert, Uehlinger
Pathologie der endokrinen Organe
S. 341-4oo, Springer Verlag

26 Duncan W.
Thyroid cancer
Springer Verlag 198o

27 Edis A.J., Ayala L.A., Egdahl R.H.
Manual of endocrine surgery
Springer Verlag 1975

28 Egloff B.
The hämongioendothelioma of the thyroid
Virchows Arch. Abt. A, im Druck

29 Egloff B.
Nicht-epitheliale Geschwülste der Schilddrüse
Verh. dtsch. Ges.-Path. 61, S. 2o9-224, 1977

30 Emrich D.
Ergebnisse der Radiojodtherapie der Struma maligna
Verhdl. dtsch. Ges. inn. Med., S. 87o, 7o. Kongr. 64

31 Engelken G., Hymmen U., Schenck P., Wieland C.
Strahlentherapie der Struma maligna
Chirurg 47, S. 435. 1976

32 Feine U., zum Winkel K.
Nuklearmedizin
Szintigraphische Diagnostik. Die Schilddrüse
Thieme Verlag Stgt., 1969, S. 159-189

33 Fendel H., Feine U.
Late sequelae of therapeutic irradiation for benign conditions in childhood
Ann. Radiol. 13, S. 291-296, 197o

34 Frauenhofer C.M., Patchefsky A.S. et al.
Thyroid cancer: A clinical and pathologic study of 125 cases
Cancer 45 (6), S. 2414-2421, 1979

35 Gemsenjäger E.
Zur chirurgischen Therapie der differenzierten Schilddrüsenkarzinome
Dtsch. med. Wschr. 103, S. 749, 1978

36 Georgii, A.
Die epithelialen Tumoren der Schilddrüse
In: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, 61. Tagung
Hrsg.: G. Dhom
Fischer Verlag Stgt., S. 191-208, 1977

37 Glanzmann Ch., Horst W.
Behandlung und Prognose des follikulären und papillären Schilddrüsenkarzinoms
Strahlentherapie 155, S. 515, 1979

38 Goolden A.W.
Thyroid cancer: radiotherapy
Recent results cancer res 73
S. 112-123, 1980

39 Grewe H.E., Marx E.
Die maligne Struma
Behandlung und Nachbeobachtung von 70 Patienten
Med. Welt 51, S. 2801, 1968

40 Haferkamp O.
Morphologie des Schilddrüsenkarzinoms
Therapiewoche 27, 1977

41 Hager J., Hofstädter F.
Familiäres Auftreten von onkozytären Schilddrüsenkarzinomen während der Schwangerschaft
Zentralbl. Allg. Path. 123 (1-2), S. 56-61, 1979

42 Harada T., Shimaoka K et al.
Prognosis of thyroid carcinoma
Int. Adv. Surg. Oncol. 4, S. 83-110, 1981

43 Hazard J.B.
Nomenclature of Thyroid Tumors
In: Young S. and Inman D.R. (Ed.): (222), S. 3-37

44 Hedinger Ch. Sobin L.H.
Histological Typing of Thyroid Tumors
WHO Genf 1974

45 Hedinger Chr., Corbat F., Egloff B.
Schilddrüsenmetastasen hypernephroider Nierencarzinome; Schweiz. med. Wschr. 97, S. 1420-1426, 1967

46 Heinze H.G., Schineis E.
Malignome der Schilddrüse
Behandlungsergebnisse bei 305 Patienten
Strahlentherapie 152, S. 114, 1976

47 Heinze H.G., Pichlmaier H.
Diagnostik und Therapie der Struma maligna
Internist 13, S. 148, 1972

48 Heissen E., Stötges N.W. et al.
Ergebnisse der postoperativen Strahlenbehandlung maligner Schilddrüsentumoren
Strahlentherapie 143, S. 593-601, 1973

49 Heitz Ph., Moser H.R., Staub J.J.
Thyroid cancer
A study of 573 thyroid tumors and 161 autopsy cases observed over a thirty year period.
Cancer (Philad.) 37, S. 2329-2337, 1976

50 Hershman J.M., Edwards L.E.
Serum thyrotrophin (TSH) levels after thyroid ablation compared with TSH levels after - exogenous bovin TSH: implications for 131 J treatment of thyroid carcinoms
J. clin. Endocr. 34, S. 814, 1974

51 Hofstätter F., Unterkirchner S.
Histol. Kriterien zur Prognose der Struma maligna
Path. 1(2), S. 79-85, 1980

52 Hornbostel H., Kaufmann W., Siegenthaler W.
Innere Medizin in Praxis und Klinik, 1977

53 Horst W.
Radiojod in Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenneoplasmen
In: Schwiegk H., Turba F. (Hrsg.); Künstliche radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie, Band 2, S. 886, Springer Verlag 1961

54 Huth H.-D.
Die 1967 bis 1977 durchgeführte Radiojodtherapie bei Patienten mit maligner Struma an der nuklearmedizinischen Abteilung der Justus-Liebig-Universität Gießen; Inaug.-Diss., 1977

55 Ito J., Noguchi S. et al.
Factors affesting the prognosis of papients with carzinoma of the thyroid
Surg. Gynecol. Obst. 150, S. 539-544, 1980

56 Johannessen J. V., Gould V. E., Jao W.
The fine strukture of human thyroid cancer
Hum. Patho. 9(4), S. 385-4oo,1978

57 Keiderling W.
Therapie der Schilddrüse mit Radio-jod
Ergeb. inn. Med. Kinderhlk. 8, S. 245, 1957

58 Keminger K.
Die chirurg. Therapie der Struma maligna
Wien klin. Wschr. 83, S.51o, 1971

59 Klein E., Heinze H.G., Hoffmann G. et al.
Therapie der Schilddrüsenmalignome
Dtsch. med. Wschr. 1o1, S. 835, 1976

60 Klein E., Kracht J., Krüskemper L. et al.
Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten
Dtsch. med. Wschr. 98, S. 2249-2251, 1973

61 Kracht J.
C-Zellen und C-Zellengeschwülste
Verh. dtsch. Ges. Path. 61, S. 235-264, 1977

62 Ladurner D., Zechmann W.
Die Früherfassung des Schilddrüsenkarzinoms
in Strumagebieten
Wien. Klin. Wschr. 94, S. 127-13o, 1982

63 Lange U., Scheibe O.A., Wagner G.
TNM-Klassifikation der malignen Tumoren
Dtsch. Ärzteblatt 23, S. 1767, 1975

64 Maheshwari Y.K., Hill C.S. et al.
131 J therapy in differentiated thyroid carcinoma
Cancer 47 (4), S. 664-671, 1981

65 Manolakis P.
Ergebnisse der Strahlenbehandlung bei Schilddrüsen-
Malignomen am Tübinger Strahleninstitut 1956-1962
Inauguraldissertation Tübingen 1963

66 Marseilles A.A.
Tumors of the thyroid gland
Karger, Basel, 1966

67 Mazzaferi E.L., Young L.R. et al.
Papillary thyroid carcinoma.
The impact of therapy in 576 patients
Medicine (Baltimore) 56:171; 1977

68 McCowen K.D., Adler R.A., et al.
Low dose radioiodile thyroid ablation in
postsurgical patients with thyroid cancer
Amer. J. Med. 61, S. 52, 1976

69 Meissner W.A., Waaren S.,
Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumor Pathology, second series, fasc. 4,
Armed Forces Institute of Pathologie
Washington 1969

70 Meng W.
Schilddrüsenerkrankungen
Fischer Verlag Stgt. 1976

71 Naumann H.H.
Kopf- und Halschirurgie
Band 1, Thieme Verlag Stgt., 1972

72 Neracher H., Hedinger Chr.
Klassifizierung der Schilddrüsenmalignome nach der Nomenklatur der WHO 1974
Schweiz. med. Wschr. 1o5, S.1ooo-1oo6, 1975

73 Nusynowitz M.L., Pollard E.
Treatment of medullary carcinoma of the Thyroid with 131 J.
J. Nucl. Med. 23, S. 143-146, 1982

74 Oberdisse K., Klein E.
Die Krankheiten der Schilddrüse
Thieme Verlag Stgt., S. 47o, 1967

75 Pandora, Veneta, Gantchew M.
Eine Möglichkeit zur postoperativen Strahlenbehandlung mit schnellen Elektronen
Radiobiol.-Radiother. 2o, S. 178-183, 1979

76 Pfannenstiel P.
Stellenwert der Schilddrüsencytologie bei der Indikationsstellung zur Operation
Langenbecks Arch. Chir. 349, S. 123-127, 1979

77 Pflüger
Die geografische Verbreitung des Kropfes in Europa
Dtsch. Archiv f. klinisch. Medizin 18o, S. 212-232
1937

78 Pitt-Rivers S., Trotter W.R.
The thyroid gland
Butterworth London 1964

79 Pochin E.E.
Radioiodine Therapy of Thyroid Cancer
Sem. Nucl. Med. 1, S. 5o3, 1971

80 Reichmann J., Gläser A.
Zur Therapie der malignen Schilddrüsengeschwülste
Zbl. Chir. 94, S. 1241-1251, 1969

81 Reiners Chr., Börner W.
Zur Diagnose und Verlaufskontrolle des Schilddrüsenmalignoms
Nuklearmediziner 3, S. 193-210, 1980

82 Riccabona G., Jünger H., Jugger L.J., Huber P.
Besonderheiten der Struma maligna in einem Endemiegebiet
Bruns Beitr. klin. Chir. 219, S. 497, 1972

83 Riccabona G.
Strahlentherapie und nuklearmedizinische Maßnahmen
Endokrinologisch-chirurgisches Symposium,
Mainz 1977 (Abstracts S. 8)

84 Roesler H.
Das papilläre Schilddrüsenkarzinom in Bern heute
Praxis 71 (13), S. 541-554, 1982

85 Roka R., Niederle R et al.
Die Bedeutung der beidseitigen diagnostische Lymphadenektomie beim Schilddrüsenkarzinom
Chirurg 53 (8), S. 499-504, 1982

86 Rossi R., Cady B et al.
Prognosis of undifferentiated carcinoma and lymphoma of the thyroid
AM. J. Surg. 135, S. 589-596, 1978

87 Rooschütz G.
Das Schilddrüsen-Malignom am Tübinger Strahleninstitut 1962-1974
Inauguraldissertation Tübingen 1976

88 Russel W.O., Ibanez M.L., Clark R.L.
Thyroid carcinoma
Cancer (Philad.) 16, S. 1425, 1963

89 Sandritter W., Thomas C.
Makropathologie
S. 235-240, Schattauer Verlag

90 Schauer A.
Zur Diagnostik und Therapie von Schilddrüsentumoren
Schattauer Verlag 1980

91 Scherer E.
Strahlentherapie
S. 4o5-415, Springer Verlag, 1976

92 Schimpf S.C.
Well differentiated thyroid carcinoma: Epidemiology
Ethiology and treatment
Am. J. Med. Sci. 278, S. 1oo-114, 1979

93 Schleusener H., Weinheimer B.
Schilddrüse
Thieme Verlag Stgt. 1974

94 Schmidt H., Feine U., Hoffmann K.
Der Wert der kombinierten Angio- und Szintigraphie
für die Schilddrüsendiagnostik
Fortschr. Röntgenstr. 112, S. 469-478, 197o

95 Schmitt E., Freudenberg M. et al.
Häufigkeit und histol. Klassifizierung benigner
und maligner Schilddrüsenerkrankungen im Operations-
material des Freiburger Pathol. Instituts von 1945-78
In: Schmitt H.A.E., Wolf F. et al., Nuklearmedizin
18. Int. Jarestagung d. Gesellschaft f. Nuclearmedizin
vom 9. - 12.9.8o, S. 947-95o, Schattauer Verlag 1981

96 Schumann J., Hauk H., Leonhardi B.
Das medulläre (C-Zellen-)Carzinom der Schilddrüse
Ein therapeuthisches Dilemma
Chirurg 48, S. 666-67o, 1977

97 Schumann J.
Therapeutische Grenzstationen bei papillären
Schilddrüsenkarzinomen
Dtsch. med. Wschr. 1o2, S. 1324-1328, 1977

98 Seifert G.
Ultrastrukturpathologie der Schilddrüse und
Schilddrüsenchirurgie
Dtsch. med. Wschr. 97, S. 1431-1434, 1962

99 Segi M., Kurihara M.
Cancer mortalitty for selected sites in 24 countries
Nr. 5 (1964-1965)
Sendai, Japan 1969

100 Siddiqui A.R., Edmondson J., Wellmann H.N. et al.
Feasibility of low dose of 131 J for thyroid ablation
in postsurgical patients with thyroid carcinoma
Clin. Nucl. Med. 6, S. 158-8161, 1981

101 Simpson W.J., Palmer J.A. et al.
Management of medullary carcinoma of the thyroid
Am. J. Surg. 144, S. 42o-422, 1982

102 Smithers D.W.
Thyroid carcinoma treated with radioiodine
In: Thyroid cancer, Vol. 12, p. 255
UICC Monograph Series, Springer Verlag, 1969

103 Spelsberg F., Günther B., Heberer G.
Präoperative Aspekte und chirurgische Behandlung der Struma maligna
Chirurg 47, S. 429-434, 1976

104 Taylor S., Steiner H., Egdal R., Röhrer H.D.
Diagnosis and treatment of thyroid cancer
Langenbecks Arch. klin. Chir. 343, S. 1-1o, 1976

105 Uehlinger M.
Papillärer Hyperparathyreoidismus und papilläres Schilddrüsenkarzinom
Schweiz. med. Wschr. 1o5, S. 1547-1552, 1975

106 Vam Herle A.J., Uller R.P.
Elevated serum thyroglobulin. A marker of metastases in differentiated thyroid carcinomas
J. clin. Invest. 56, S. 272-277, 1975

107 Varma V.M., Beierwalter W.H. et al.
Treatment of thyroid cancer
J.A.M.A. 214, S. 1437, 197o

108 Villard G.
Le sarcome thyridien: fréquence et problèmes de diagnostic histologique
Schw. med. Wschr. 1oo, S. 369-376, 197o

109 Wahle R., Nievergelt H. et al.
Radikale Thyrektomie wegen maligner Schilddrüsentumre
Dtsch. med. Wschr. 1o2, S. 13, 1977

110 Walthard B.
Das Einteilungsschema bei Struma maligna
Wien. med. Wschr. 113, S. 818-82o, 1963

111 Wegelin C.
Schilddrüse
In:Henke F. & Lubarsch O.
O: Handbuch der spez. pathol. Anatomie und Histologie
Band 8, S. 1, Springer Verlag 1926

112 Wendt T.
Die Rolle der perkutanen Radiotherapie bei der Primärbehandlung des papillären Schilddrüsentumors
Strahlentherapie 158, S. 1-3, 1982

113 Werner S.C., Ingbar H.
A Thyroid: a fundamental and clinical text
4. Auflage, S. 554-576, Harper & Row, New York, 1978

114 Wolfe H.J., Delellis R.A.
Familial medullary thyroid carcinoma and C-cell hyperplasia
Clin. Endocrinol. Metab. 1o, S. 351-365, 1981

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. U. Feine für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung während der Ausführung dieser Arbeit herzlich danken. Mein Dank gilt weiter Herrn Prof. Dr. K. Anger für seine Anleitung.

Lebenslauf

Am 24. September 1954 wurde ich, Hans Jürgen Ruhland, als Sohn des Friseurmeisters Johann Ruhland und seiner Ehefrau Sophie, geb. Ramminger in Stuttgart geboren.

Von 1961 bis 1969 besuchte ich die Grund- und Hauptschule in Stuttgart-Sillenbuch. Anschließend wechselte ich zu einer privaten Handelsschule. Im Januar 1971 begann ich mit meiner Ausbildung zum Großhandelskaufmann bei der Firma Taylorix Organisation, Stuttgart. Im Sommer 1973 erlangte ich meinen Kaufmannsgehilfenbrief. Von September 1973 bis Juni 1974 ging ich auf die Kaufmännische Berufsfachschule. Dort schloß ich mit der Fachschulreife ab. Nach 3 Jahren Schulzeit an dem Wirtschaftsgymnasium Stuttgart Ost legte ich im Mai 1977 die Reifeprüfung ab.

Ab dem Wintersemester 1977 studierte ich an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen Zahnmedizin. Nach der naturwissenschaftlichen Vorprüfung im Oktober 1978 bestand ich im März 1980 die zahnärztliche Vorprüfung. Am 13.12.1982 hatte ich das Staatsexamen an der Universität Tübingen bestanden.

Seit dem 1.4.1983 bin ich am Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten in Tübingen als wissenschaftlicher Angestellter in der kieferorthopädischen Abteilung angestellt.